

Czy wszystkie preparaty toksyny botulinowej typu A są takie same? Porównanie trzech preparatów toksyny botulinowej typu A w zarejestrowanych wskazaniach w neurologii

Are botulinum toxin type A preparations really the same medication?

A comparison of three botulinum toxin A formulations in labelled neurological indications

Jarosław Sławek^{1,2}, Halina Car³, Marcin Bonikowski⁴, Andrzej Bogucki⁵, Dariusz Koziorowski⁶, Anna Potulska-Chromik⁷, Monika Rudzińska⁸

¹Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha w Gdańsku

³Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴Mazowieckie Centrum Neuropsychiatrii i Rehabilitacji Dzieci i Młodzieży w Zagórzach k. Warszawy

⁵Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁷Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁸Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 1: 43–64

Streszczenie

W ostatnim czasie lista klinicznych zastosowań toksyny botulinowej typu A (BTX-A) znacznie się wydłużyła. Substancja ta stała się narzędziem w rękach neurologów, lekarzy rehabilitacji, urologów, proktologów, migrenologów czy kosmetologów. Zwiększyła się także liczba produkowanych preparatów BTX-A. Obecnie na rynku dostępne są preparaty: Botox, Dysport i Xeomin. Mają one podobny mechanizm działania, aczkolwiek różnią się istotnie budową chemiczną, siłą działania, migracją poza miejsce podania, skutecznością i profilem działań niepożądanych. Te odrębności mogą sprawiać trudności w ich zamiennym stosowaniu przez niedoświadczonego lekarza. Rodzą także pytania o ich równowartość ekonomiczną. Autorzy dokonali przeglądu prac i porównali dostępne preparaty w zarejestrowanych w Polsce wskazaniach neurologicznych. Preparaty te powinny być traktowane jako odrębne leki, a ich zastosowanie kliniczne oparte o dane z badań klinicznych dotyczących poszczególnych preparatów.

Słowa kluczowe: toksyna botulinowa, dystonia, spastyczność, mózgowie porażenie dziecięce.

Abstract

Recently, the list of clinical applications of botulinum toxin type A (BTX-A) enlarged. This medication is used not only by neurologists, but also by medical rehabilitation specialists, urologists, proctologists, and migraine and aesthetic medicine specialists. Currently, there are three commercially available BTX-A preparations available: Botox, Dysport and Xeomin. They have similar mechanisms of action but their chemical formulation, clinical potency, migration and diffusion as well as safety profile seem to be different. This may result in problems of bioequivalence, not only clinical but also economic ones. The authors reviewed the available clinical and laboratory studies on neurological indications labelled in Poland. Each BTX-A formulation should be treated as a different medication and used cautiously according to the individual range of dosages established in clinical trials.

Key words: botulinum toxin, dystonia, spasticity, cerebral palsy.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jarosław Sławek, Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk, e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Pracę otrzymano: 22.09.2009; przyjęto do druku: 27.11.2009

Wstęp

Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) jest obecna na rynku farmaceutycznym od 20 lat. Pierwszym preparatem zarejestrowanym do leczenia zezu i kurczu powiek, wkrótce potem także dystonii szyjnej, był Botox amerykańskiej firmy Allergan (1989), znany wcześniej pod nazwą Oculinum. Kolejno, w 1991 r. brytyjska firma Porton (potem Speywood) wprowadziła w podobnych wskazaniach preparat Dysport, który następnie został zakupiony przez francuską firmę Ipsen. Rozwój wiedzy na temat immunogenności i związanej z nią wtórnej oporności na leczenie u części chorych leczonych przewlekłe BTX-A był powodem wprowadzenia na rynek przez firmę Elan (obecnie własność firmy Solstice) innego serotypu toksyny (typ B) o nazwie handlowej Myobloc (USA) lub NeuroBloc (Europa). W 2000 r. niemiecka firma Merz wprowadziła na rynek preparat BTX-A pozbawiony białek kompleksujących, o nazwie handlowej Xeomin. W różnych krajach na świecie produkowane są również preparaty BTX-A, które nie są przebadane wg przyjętych dzisiaj w medycynie standardów (np. produkowane i stosowane lokalnie, ale również dystrybuowane do innych krajów preparaty z Chin czy Korei). Obecnie na polskim rynku zarejestrowane są trzy preparaty BTX-A: Botox, Dysport i Xeomin.

Tak dynamiczny rozwój rynku toksyn botulinowych spowodowany jest poznaniem nowych mechanizmów ich działania, a co za tym idzie – nowych wskazań do ich stosowania w praktyce klinicznej. Mechanizmy te obejmują: obniżanie napięcia mięśni prążkowanych (dystonie ogniskowe, segmentalne, połowicz kurcz twarzy, spastyczność, medycyna estetyczna) i gładkich (achalazja przełyku, szczelina odbytu, pęcherz neurogeny), wpływ na pozazwojowe zakończenia cholinergiczne w gruczołach potowych (nadpotliwość) i ślinowych (nadmierne ślinienie) oraz działanie przeciwbólowe (napięciowe bóle głowy, migrena, ból neuropatyczny).

Tak gwałtowny rozwój wskazań spowodował, że BTX-A stała się narzędziem w rękach nie tylko neurologów, ale także lekarzy innych specjalności. Liczne z wymienionych wskazań nie uzyskały (mimo powszechności stosowania) rejestracji i lek jest używany w systemie tzw. *off-label*. W niektórych zarejestrowanych wskazaniach toksyny używa się w innych niż zarejestrowane grupach mięśniowych bądź w innych, zwykle większych, dawkach (np. mózgowe porażenie dziecięce). To szerokie stosowanie leku oraz pojawienie się różnych preparatów

BTX-A na rynku wywołało dyskusję na temat różnic i podobieństw między nimi oraz sposobów wymiennego ich stosowania. Różnice dotyczą budowy chemicznej (zawartości białek, ilości toksyny w fiole), siły działania w modelu zwierzęcym i w różnych wskazaniach klinicznych, zdolności do dyfuzji z miejsca podania, profilu działań niepożądanych, a w końcu przeliczania dawek przy przechodzeniu z jednego preparatu na drugi oraz – co za tym idzie – kosztów leczenia.

Niebezpieczeństwo rodzi także pojawienie się BTX-A produkowanej lokalnie w różnych krajach. Dla przykładu, na opakowaniu toksyny chińskiej CNBTX-A (Nanfeng) (niezarejestrowana oficjalnie w żadnym kraju) dawkę określono na 55 j. – w rzeczywistości siła działania leku zawartego w jednej ampule tego leku równa jest sile działania 243 j. leku zawartego w ampule preparatu Botox, co może być przyczyną poważnych w skutkach pomyłek [1].

Wszystko to stało się przyczyną, dla której autorzy niniejszej publikacji postanowili w sposób systematyczny przyjrzeć się dostępnym preparatom BTX-A pod kątem różnic między nimi zarówno na poziomie laboratoryjnym, jak i klinicznym. Przegląd przeprowadzono na podstawie analizy badań klinicznych, szczególnie tych, które były podstawą rejestracji w danym wskazaniu bądź odnosiły się do porównań poszczególnych preparatów w badaniach laboratoryjnych i klinicznych, a także najważniejszych artykułów przeglądowych na ten temat dzięki danym dostępnym w bazie PubMed/Medline.

Porównanie preparatów pod względem budowy chemicznej oraz siły działania i dyfuzji w modelach zwierzęcych

Wszystkie dotychczas zarejestrowane preparaty BTX-A są lekami biologicznymi. Istotne różnice dotyczące ich struktury i wielkości cząsteczki, parametrów farmakokinetycznych, np. migracji poza miejsce podania, a także bezpieczeństwa stosowania i efektywności wskazują, że nie są one równoważne.

Budowa preparatów

Naturalnie występująca toksyna typu A zawiera białko toksyny BTX-A (polipeptyd o znanej sekwencji aminokwasów), które ma budowę dwułańcuchową – łańcuch lekki (ok. 50 kD) połączony z ciężkim (ok. 100 kD) pojedynczym wiązaniem dwusiarczko-

wym oraz białka nietoksyczne. Zarejestrowane preparaty zawierają BTX-A pochodzącą z odmiennych szczepów bakterii *Clostridium botulinum* (tab. 1.), co spowodowało rozróżnienie 4 podtypów – od A1 do A4. Podtypy różnią się składem aminokwasów w mniej niż 16% [2] i te odmienności warunkują inne wiązania toksyn A do monoklonalnych przeciwciał anty-BTX-A [3]. Ważne różnice budowy preparatów dostępnych w Polsce (Botox, Dysport i Xeomin) przedstawiono w tab. 1.

Jednostki aktywności biologicznej, czyli jednostki LD₅₀ (nie jednostki międzynarodowe), poszczególnych BTX-A są indywidualne dla każdego preparatu i używano je, określając ilość toksyny każdego preparatu podanej dootrzewnowo, która jest wymagana do uśmiercenia 50% populacji samic myszy Swiss Webster o masie 18–20 g. Nie są one jednakowe dla zarejestrowanych leków zawierających BTX-A, a wynika to z różnych metod produkcji leków biologicznych (nie odtworczych) i dlatego nie można ich stosować zamiennie. Bezpośrednie porównanie mocy preparatów BTX-A jest niemożliwe również ze względu na różnice w składzie leków i warunkach doświadczeń laboratoryjnych. Z tego powodu podaje się zakres dawek określonej BTX-A stosowanych w danych jednostkach chorobowych, a nie biorównoważniki dawek [4], a kryterium wyboru preparatu do terapii jest nie liczba jednostek leku w opakowaniu, ale wskazania i właściwości farmakologiczne konkretnego preparatu.

Leki zawierające BTX-A mają różną masę cząsteczkową, zależną od obecności białek towarzyszących. Preparat Botox o masie 900 kD odpowiada wielkości toksyny występującej naturalnie. Dysport ma masę cząsteczkową heterogenną powyżej 500 kD, ponieważ zawiera nie-

wielką ilość kompleksu 900 kD i BTX-A pomiędzy 500 kD i 700 kD [5]. Xeomin zawiera tylko BTX-A o masie 150 kD bez towarzyszących białek. Preparaty te różnią się także pod względem zawartości ilościowej białka toksyny, co ma znaczenie we właściwym przygotowaniu rozcieńczeń roztworu do podania. Większa objętość leku nadmiernie rozcieńczonego może spowodować łatwiejszą dyfuzję z miejsca podania, mniejszą efektywność miejscową i nasilenie działań niepożądanych [6].

Oba łańcuchy toksyny uczestniczą w skomplikowanym mechanizmie działania BTX-A – jest on zbliżony dla wszystkich preparatów. Odmienności dotyczą wpływu na białko SNAP-25 (*synaptosomal associate protein 25*) niezbędne do fuzji pęcherzyka synaptycznego zawierającego acetylocholiny z błoną presynaptyczną. Botox i Dysport hydrolizują białko SNAP-25 pomiędzy Gln197-Arg198, natomiast Xeomin pomiędzy Gln198-Arg199, w miejscu charakterystycznym dla toksyny typu C i trypsyny [7]. Różnice te mogą mieć następstwa kliniczne, ale badania na ten temat nie są dostępne. Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholiny, podstawowego neuroprzekaźnika regulującego aktywność skurczową mięśni, oraz licznych przekaźników transmisji bólu, np. substancji P, CGRP (*calcitonin gene related peptide*) i glutaminianu [8,9]. Hamuje również uwalnianie ATP ze śluzówki pęcherza moczowego, ogranicza synaptyczną ekspresję receptora TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid receptors*), zmniejsza stężenie NGF (*nerve growth factor*) [10–12] oraz ekspresję cyklooksygenazy 2 [13]. Obecność nietoksycznych białek towarzyszących: hemaglutyninowych i niehemaglutyninowych, warunkuje właściwą adhezję toksyny do części presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego, ogranicza jej rozprzestrzenianie poza miejsce

Tabela 1. Porównanie wybranych parametrów preparatów zawierających toksynę botulinową A

Table 1. The comparison of selected characteristics of botulinum toxin type A preparations

Parametry/preparaty	Botox	Dysport	Xeomin
szczep bakterii/podtyp BTX-A	Hall/A1	NCTC 2916/?	Hall/A1
liczba jednostek w opakowaniu	100	500	100
masa cząsteczkowa (kDa)	900	> 500	150
ilość białka neurotoksyny we fiolce	< 5 ng	12,5 ng (4,35 ng*)	0,6 ng
ilość białka aktywnej toksyny	0,8 ng	?	0,6 ng
składniki dodatkowe	0,5 mg 20-procentowej albuminy 0,9 mg NaCl	0,125 mg 20-procentowej albuminy 2,5 mg laktozy	1 mg 20-procentowej albuminy 4,7 mg sacharozy
postać	suszony próżniowo	liofilizowany	liofilizowany
bufory	sól fizjologiczna	żelatynowo-fosforanowy	sól fizjologiczna
przechowywanie postaci nierozcieńczonej	3 lata w temperaturze 2–8°C	2 lata w temperaturze 2–8°C	3 lata w temperaturze poniżej 25°C

podania, a tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, np. porażenia mięśni odległych [14,15]. Według innych autorów rolą białek towarzyszących jest również stabilizacja struktury BTX-A i ochrona przed jej metabolizmem, który jest bardzo szybki [16,17]. Na podstawie badań Hunt i Clarke (2008) oraz Chen i wsp. (1998) brak białek towarzyszących może być przyczyną słabszej wydajności preparatu Xeomin, zwiększonej antygenowości i szybszej degradacji [1,18]. Albumina ludzka obecna w preparatach ma stabilizować toksynę, ale może też być przyczyną nadwrażliwości. Sól fizjologiczna jest neutralnym buforem w przypadku dwóch preparatów (Botox i Xeomin). Bufor żelatynowy zawarty w preparacie Dysport może być przyczyną zmiany właściwości adsorpcyjnych i stabilności preparatu oraz zwiększonej antygenowości leku [19]. Wszystkie preparaty BTX-A w formie nierozcieńczonej mają podobne pH wynoszące 7,4. Trwałość preparatów zależy od pH roztworu (a także pH środowiska mięśnia, do którego toksyna jest podana, np. obniżenie pH w stanie zapalnym przyspiesza rozkład BTX-A) i temperatury otoczenia, w którym jest przechowywana. Badania z użyciem chromatografii cieczowej o wysokiej rozdzielczości wykazały większą stabilność łańcucha lekkiego preparatu Botox niż Xeomin w pH równym 6 lub 7 [20]. Inne badania opisują jednak trwałość nierozcieńczonego preparatu Xeomin w wysokich temperaturach wynoszącą ok. 3 lat [21]. Wieloośrodkowe badania opisane w pracy Sesardic i wsp. potwierdzają największą stabilność preparatu BOTOX [22]. Z mikrobiologicznego punktu widzenia każdy rozcieńczony preparat zawierający BTX-A powinien być zastosowany natychmiast. Dane dotyczące składu preparatów zawierających BTX-A wskazują na znaczne różnice, co warunkuje odmienne właściwości farmakologiczne wyżej wymienionych leków.

Siła działania

Siłę działania i bezpieczeństwo stosowania poszczególnych preparatów zawierających BTX-A można obiektywnie przedstawić za pomocą:

- efektywności miejscowej, czyli zwiótczenia mięśni, którą wyraża ED_{50} (efektywna dawka dla 50% populacji badanych zwierząt),
- efektywności ogólnoustrojowej mierzonej wartością LD_{50} (dawka śmiertelna dla 50% populacji badanych zwierząt) i współczynnika terapeutycznego,
- dyfuzji do mięśni odległych prowadzącej do atrofii i współczynnika dyfuzji.

Ocenę siły działania w badaniach podstawowych podaje się na podstawie efektu chemodenerwacji określonych mięśni po wstrzyknięciu toksyny. W badaniach na zwierzętach rozróżnia się dwie metody oceny efektywności toksyny w miejscu podania – *Median Paralysis Unit* (MPU) oraz *Digit Abduction Score* (DAS).

Test MPU jest oparty na pełnym paraliżu tylnej kończyny myszy, spowodowanym wstrzyknięciem toksyny do mięśnia brzuchatego łydki. Używając tej techniki, Pearce i wsp. oszacowali, że 1,0 j. Botoksu odpowiada 4,7 j. preparatu Dysport [23].

Model DAS polega na podaniu BTX-A do głowy mięśnia brzuchatego łydki myszy i ocenie zwiótczenia na podstawie skali rozwarcia pazurów łapy ostrzykniętej w porównaniu z łapą nieostrzykniętą toksyną. W tej metodzie ED_{50} jest równoznaczne z osiągnięciem DAS 2. Badania z zastosowaniem DAS pozwoliły na stworzenie krzywej zależności efektu od dawki dla dostępnych preparatów i rankingu preparatów wg ED_{50} : Botox wykazał najsilniejsze efekty, następna w kolejności była czysta BTX-A 150 (ale nie preparat Xeomin) i po niej Dysport ($ED_{50} = 3,4 \pm 0,3$ U/kg dla Botoksu, $5,7 \pm 0,3$ U/kg dla BTX-A 150 i $16,2 \pm 1,1$ U/kg dla Dysportu) [24]. W późniejszym badaniu Brown i wsp. opisali przy użyciu skali DAS siłę działania leku Xeomin, stanowiącą ok. 50% siły działania zwiótczającego preparatu Botox [25]. W kolejnym badaniu porównawczym z zastosowaniem DAS wykazano, że Dysport wymaga większych dawek ($ED_{50} = 41,272$ U/kg, $p < 0,001$) do wywołania tego samego efektu, jaki obserwowano po podaniu preparatu Botox ($ED_{50} = 11,972$ U/kg) [26]. Nie jest to pogląd powszechnie akceptowany. Przeciwnie dane na temat aktywności preparatu Dysport opisał Pickett [27]. Na marginesie należy zaznaczyć, że zarówno Roger Aoki, jak i Andy Pickett są badaczami związanymi kontraktowo z koncernami farmaceutycznymi produkującymi BTX-A (odpowiednio Allergan i Ipsen), co, oczywiście, nie jest kwestionowaniem rzetelności opublikowanych badań.

Ze względu na działanie przeciwbólowe BTX-A przeprowadzono porównanie efektywności Dysportu i Botoksu w osłabianiu bólu indukowanego karragenanem u szczurów (ból indukowany zapaleniem). Badanie wykazało zbliżone wartości ED_{50} dla preparatów Dysport i Botox (22 : 28 U/kg) [28].

Preparaty zawierające BTX-A podaje się w celu uzyskania miejscowego efektu – istotne jest zatem minimalizowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Podstawowym parametrem jest oznaczenie

LD₅₀ dla poszczególnych leków. Ocena bezpieczeństwa Botoksu i Xeominu podanych domięśniowo wykazała zbliżoną wartość dla obu preparatów (LD₅₀ = 101,7 : 103,0 U/kg) [29]. W badaniach na myszach po podaniu dootrzewnowym wykazano podobne wartości LD₅₀ dla oczyszczonej BTX-A 150 i kompleksu BTX-A 900 (odpowiednio 0,42 i 0,43 ng/kg) [30]. Ocena porównawcza preparatów Dysport i Botox umożliwiła opisanie proporcji wartości LD₅₀: 1,92 j. Dysportu = 1,0 j. Botoksu [31]. Ryzyko działań niepożądanych systemowych określa współczynnik (margines) terapeutyczny, którego miarą jest proporcja LD₅₀/ED₅₀. Im jest on większy (większa różnica między dawką efektywną i toksyczną), tym terapia jest bezpieczniejsza. Im mniejszy margines bezpieczeństwa, tym częstsze występowanie efektów niepożądanych w praktyce klinicznej. Współczynnik terapeutyczny był istotnie większy dla Botoksu niż dla Dysportu (15,1/6,1) [31], a wg innych autorów wynosił 10,371 dla Botoksu i 5,970 dla Dysportu ($p < 0,02$) [23]. Kalkulacja własna LD₅₀/ED₅₀ na podstawie danych z innych prac wskazuje na porównywany profil leku Xeomin z preparatem Botox.

Dyfuzja/migracja

Efekt miejscowy w porównaniu z efektem w dalszym mięśniu w obrębie tego samego rejonu lub kończyny jest kolejnym parametrem, którego znajomość jest konieczna do bezpiecznego podania BTX-A. Określa go współczynnik dyfuzji (margines dyfuzji) szacowany na podstawie proporcji dawki progowej atrofii (*threshold dose* – TD) (dawki toksyny podanej we wlewie, która powoduje zanik mięśnia czworogłowego) do ED₅₀. Współczynnik dyfuzji dla Botoksu wynosił 6,8 i był znacząco większy niż dla Dysportu (1,5). Wynik ten wskazuje na wąski zakres dawek preparatu Dysport (między dawkami terapeutycznymi i toksycznymi), ryzyko niepożądanych efektów obwodowych i przypuszczalnie mniejszą jego siłę działania, ze względu na szybką migrację preparatu poza miejsce podania. Na podstawie krzywej dawka/efekt autorzy badania sugerują, że zastosowanie preparatu Botox tylko w maksymalnej dawce terapeutycznej lub większej może zapoczątkować dyfuzję leku poza miejsce wstrzyknięcia [32]. Ocenę przemieszczania, dyfuzji preparatów zawierających BTX-A poza miejsce podania oceniano na zwierzętach przy użyciu testu bazującego na ekspresji N-CAM (*neural cell adhesion molecule*) w mięśniach lub radioaktywnym znakowaniu BTX-A lub metabolitów toksyny. N-CAM jest błonową glikoproteiną, która akumuluje się po odner-

wieniu i nie jest obecna w warunkach fizjologicznych. Botox, Dysport i Xeomin podano myszom do mięśnia piszczelowego łap tylnych w proporcjach 1 : 4 : 1. Ocena immunohistologiczna i analiza ekspresji N-CAM za pomocą immunoblottingu wykazała zbliżony stopień dyfuzji Botoksu oraz Xeominu i nieco większy Dysportu [14]. Dwudziestoczęterogodzinna obserwacja penetracji znakowanych materiałem radioaktywnym preparatów Botox i Xeomin z mięśnia brzuchatego łydki szczura potwierdziła mniejsze rozprzestrzenianie preparatu Botox [33]. Dane na temat penetracji preparatu Dysport wskazują na jego szybsze i łatwiejsze przenikanie poza miejsce podania [31], co może wynikać z niejednorodnej budowy tego leku. Odmienną interpretację na temat migracji preparatu Dysport przedstawił Pickett. Uważa on, że lepsza migracja potwierdza większą siłę działania leku [27].

Porównanie siły działania jednostek poszczególnych preparatów we wskazaniach klinicznych

Od wielu lat toczy się dyskusja dotycząca różnic w sile działania poszczególnych preparatów toksyny botulinowej. Ma ona znaczenie nie tylko praktyczne (jak przeliczać dawki przy przechodzeniu z jednego preparatu na drugi, jak uniknąć związanych z tym działań niepożądanych), ale także ekonomiczne (ekwiwalencja cenowa ampulek). Obecnie, w związku z pojawieniem się nowej postaci BTX-A (Xeomin firmy Merz), liczba prac na ten temat jeszcze się zwiększyła.

Jakie czynniki mogą determinować różnice w sile działania poszczególnych preparatów? Na pewno należą do nich: proces technologii produkcji leku, zawartość białek stabilizujących, sposób rozcieńczania leku, technika wstrzykiwania i immunooporność [34]. W opublikowanych pracach porównujących siłę jednostek poszczególnych preparatów istnieje wiele punktów budzących wątpliwości. Niemal wszystkie prace dokonywały pewnego wstępnego założenia równoważności dawek, potem ta hipoteza była weryfikowana. Różne też były modele kliniczne prac, w których dokonywano porównań siły jednostek: dystonia szyjna, kurcz powiek, połowiczy kurcz twarzy, nadpotliwość, zmarszczki na czole, elektrofizjologiczna odpowiedź z mięśnia prostownika krótkiego palców. Prace różniły się także schematem podania leku (różne punkty i liczba wstrzyknięć), co – niestety – również utrudnia porównywanie wyników. W praktyce klinicznej może to wyglądać jeszcze inaczej niż w badaniach klinicznych. Przykładem

może być kurcz powiek i zupełnie odmienne miejsca podania leku preferowane przez różne firmy (bardziej dystalnie, w części zewnętrznej mięśnia okrężnego oka w przypadku preparatu Dysport oraz blisko brzegu powiek, przedtarczkowo w przypadku preparatu Botox) czy preferowana liczba punktów wstrzyknięć. Podanie leku o potencjalnie większej dyfuzji proksymalnie (za taki preparat uchodzi Dysport) pozwala zmniejszyć jego dawkę i uzyskać ten sam efekt przy przeliczniku niekorzystnym dla preparatu Botox. Podanie natomiast tej samej dawki w tych samych punktach może z kolei dać niekorzystny efekt w postaci większej liczby działań niepożądanych w przypadku preparatu Dysport. Dodatkowo, różnica może dotyczyć optymalnego dla danego preparatu rozcieńczenia, liczby punktów wstrzyknięć, wielkości igły i strzykawki. Szczególnie rozcieńczenie może być czynnikiem istotnie zmieniającym skuteczność leku (im większe, tym lepsza), co udowodnili w niedawno opublikowanym badaniu Gracies i wsp. [35]. W zasadzie wydaje się, że nie powinno być problemów z określeniem siły działania poszczególnych preparatów, ponieważ definicja jednostki jest taka sama (patrz wyżej). Problem jednak w tym, że każda firma posługuje się nieco odmienną metodyką, co m.in. spowodowało, że w ampułce preparatów Botox i Xeomin mamy 100 j. toksyny, a w ampułce preparatu Dysport aż 500 j. Brak jednego testu wystandaryzowanego międzynarodowo utrudnia bezpośrednie porównanie jednostek zawartych w poszczególnych preparatach. Dodatkową trudność sprawia różnica w aktywności substancji w poszczególnych ampułkach czy seriach, co jest jednak dopuszczalne w przypadku preparatów biologicznych.

Porównanie Botoksu z Dysportem

W pierwszych pracach z lat 90. porównywano siłę działania tych dwóch preparatów w najczęstszych wskazaniach klinicznych (dystonie ogniskowe, połowiczny kurcz twarzy). Durif i wsp. w kurczu powiek i połowicznym kurczu twarzy uzyskali odpowiednio 50 i 62-procentową skuteczność przy takim samym czasie działania obu leków i równoważności dawek: Botox : Dysport = 1 : 5,3–6,0 j. [36]. Z kolei Nussgens i Roggenkamper w kurczu powiek wyliczyli równoważność na 1 : 4, notując jednocześnie statystycznie znamienne więcej objawów niepożądanych (głównie opadanie powieki) w grupie chorych leczonych preparatem Dysport [37]. Podobny przelicznik 1 : 4 potwierdzili (taka była hipoteza robocza) autorzy portugalscy Sampaio i wsp. w przeprowadzonym metodą pojedynczej ślepej próby badaniu u 91 chorych

z kurczem powiek i połowicznym kurczem twarzy [38]. W innym rodzaju dystonii ogniskowej – kręczu karku – Odergren i wsp. w badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, posługując się skalą oceny wg Tsui, uzyskali po 4 tyg. od podania leku współczynnik 1 : 3 między preparatami Botox i Dysport, przy podobnym czasie działania i objawach niepożądanych [39].

Nowsze badania pochodzące z ostatniej dekady dotyczyły również dystonii szyjnej i kurczu powiek oraz połowicznego kurczu twarzy. Bihari w badaniu przeprowadzonym w układzie naprzemiennym (*cross-over*) uzyskała współczynniki w przedziale 1 : 4 do 1 : 5 [40], a Ranoux i wsp. u chorych z dystonią szyjną (badanie w układzie naprzemiennym, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby) uzyskali przeliczniki 1 : 3 i 1 : 4 (dla poprawy ruchowej i bólu). Zauważyli jednak więcej działań niepożądanych, szczególnie dysfagii, w grupie leczonej preparatem Dysport (3% Botox, 17,3% Dysport). Trudno jednak w tej pracy znaleźć ilości bezwzględne (dawki) podanych preparatów [41]. W systematycznym przeglądzie [42] jedynie 3 prace uzyskały wysokie oceny jakości [37,38,41] i przelicznik dawek mieścił się w nich w granicach 1 : 3–1 : 4. Jak wspomniano wcześniej, różne podejście metodologiczne utrudnia porównywanie poszczególnych badań. Dobrym przykładem są tu badania Ranoux i wsp. [41] oraz Odergrena i wsp. [39], gdzie w przypadku preparatu Botox stosowano dawki odpowiednio 100 i 150 j. W badaniach klinicznych obu preparatów z wykorzystaniem placebo (Botox – 7 badań, Dysport – 5 badań) średnie dawki leków w dystonii szyjnej wynosiły odpowiednio 150 i 900 j. Trudno zatem również dokonywać porównań pośrednich między tymi lekami [42]. Porównania skuteczności preparatów dokonywano także w innych modelach klinicznych (nadpotliwość, zmarszczki na czole). W badaniach tych wzięło udział łącznie 48 chorych. Uzyskane przeliczniki to 1 : 4, 1 : 2,5, 1 : 3, ale grupy chorych nie były zbyt liczne [43–45]. Pracą, która porównywała skuteczność obu preparatów w naturalnych warunkach klinicznych (retrospektywną), była publikacja Marchetti i wsp., oceniająca skuteczność obu leków przy zamianie preparatów (z Botoksu na Dysport, z Dysportu na Botox) u chorych z dystonią szyjną i kurczem powiek. Do badania włączono 114 chorych w 6 ośrodkach w Europie. Zauważono zaskakująco duży rozrzut dawek równoważnych od 1 : 11 do 1 : 2 (Botox : Dysport). Jedynie 31% chorych mieściło się w przeliczniku 1 : 5–1 : 6, 30% w przedziale 1 : 5–1 : 4 oraz kolej-

ne 21% w przedziale 1 : 4–1 : 3. Średni przelicznik w obu wskazaniach i obu przejściach z leku na lek wyniósł 1 : 4,48 [46].

Zupełnie inne wyniki osiągnięto w modelach eksperymentalnych. W preparacie mysiej przepony stymulowanej elektrycznie, preparaty Botox i Dysport wykazywały tę samą aktywność jednostki leku. W badaniu na zdrowych ochotnikach, którym wstrzyknięto do mięśnia prostownika krótkiego stopy (EDB) 5 j. każdego z preparatów w tej samej objętości, uzyskano identyczne krzywe spadku amplitudy po stymulacji elektrycznej. Czas do wystąpienia działania leku i czas jego utrzymywania się były również identyczne [47]. W 2008 r. Wolfarth i wsp. opublikowali dane z badania 79 ochotników, posługując się wspomnianą powyżej metodą elektroneurograficzną (test EDB). Było to badanie z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, które trwało 12 tyg. Podawano do jednej stopy Dysport (od 2,5 do 20 j.), a do drugiej Botox (od 1,25 do 10 j.) w różnych rozcieńczeniach. Zwiększenie dawki i rozcieńczenia leku w przypadku obu preparatów powodowało większe osłabienie mięśnia (większy spadek amplitudy po stymulacji), większe rozcieńczenie powodowało także większą dyfuzję do sąsiednich mięśni. Analiza statystyczna dała zaskakujące wyniki. Równoważność jednostek określono w proporcjach Botox : Dysport jako 1 : 1,57. Autorzy wnioskują, że mieści się to w granicach błędów z innych badań w modelach klinicznych, sugerujących przelicznik 1 : 3 [48]. Ci sami autorzy w przeglądzie badań z 2009 r. porównujących oba leki piszą jednak, że ekstrapolacja wyników z modeli doświadczalnych do badań klinicznych powinna być dokonywana ostrożnie [49].

W najnowszym badaniu opublikowanym w 2009 r. porównano oba preparaty, podając je śródskórnie na brzuchu i oceniając pole obniżonego wydzielania potu. Stosowano 3 różne rozcieńczenia leku. W przypadku obu leków stwierdzono efekt działania zwiększający się liniowo w zakresie dawki i podanej objętości. Jednakże równoważniki dawek były zaskakująco odmienne od dotychczas publikowanych, średnio 1 : 2 (Botox : Dysport). Nie stwierdzono także różnicy w dyfuzji [50]. Trzeba jednak stwierdzić, że model ten może nie być przydatny w przypadku wstrzykiwania leku do mięśni. Gruczoły potowe reagują inaczej niż mięśnie – obszar działania leku jest mniejszy (konieczne wstrzyknięcia co 1–2 cm), a czas reinerwacji dłuższy (poprawa utrzymuje się nawet 6 miesięcy i dłużej).

Jeżeli przelicznik dawek byłby bliski 1 : 1 lub 1 : 2, to można zadać sobie pytanie, dlaczego w warunkach

klinicznych ta 4–5-krotnie większa siła działania preparatu Dysport nie jest widoczna. W metaanalizie badań porównującej oba preparaty w leczeniu dystonii szyjnej czas działania Dysportu był nawet krótszy niż Botoxu, natomiast liczba przypadków dysfagii większa. Czy świadczy to o większej sile działania Dysportu czy o jego większej dyfuzji z miejsca podania? Na te pytania trudno dziś jednoznacznie odpowiedzieć [51].

Porównanie Botoxu z Xeominem

Oba leki porównano w dwóch badaniach (dystonia szyjna, kurcz powiek), skonstruowanych jako tzw. *non-inferiority studies*, zakładając wstępnie biorównoważność obu preparatów. Badaniem w dystonii szyjnej objęto aż 463 chorych poddanych 16-tygodniowej ocenie – pokazało ono porównywalny (brak statystycznie znamiennych różnic) efekt działania obu leków w zakresie poprawy klinicznej, czasu działania i objawów niepożądanych [52]. Podobne wyniki uzyskano 3 tyg. po jednorazowym podaniu obu leków w kurczu powiek [53]. Również w badaniach eksperymentalnych – na zdrowych ochotnikach w teście mięśnia prostownika krótkiego palców – w dwóch badaniach nie uzyskano istotnych różnic między preparatami [54].

Jednakże w modelu mysim, przeprowadzając ocenę za pomocą procedury standardowo oceniającej siłę działania preparatu Botox, uzyskano wyniki sugerujące, że siła działania jednej fiołki preparatu Xeomin wynosi ok. 70% siły preparatu Botox. Jak zwykle w takich badaniach wymagają one powtórzeń i ostrożności przy przenoszeniu na model kliniczny [55].

Porównanie preparatów toksyny botulinowej typu A pod względem immunogenności

Problem wtórnej oporności na BTX-A spowodowanej immunizacją i obecnością swoistych przeciwciał pojawił się z chwilą, gdy lek wprowadzono do leczenia dystonii szyjnej, co wiązało się ze stosowaniem większych dawek niż w kurczu powiek czy połowicznym kurczu twarzy. Testy laboratoryjne stosowane do wykrywania przeciwciał przeciwko BTX-A różnią się czułością i swoistością. Testy immunologiczne (ELISA, immunoprecypitacja, Western blot) charakteryzują się dużą czułością, ale małą swoistością (tzn., że wykazują także obecność przeciwciał nieneutralizujących) [56]. Testy biologiczne (np. *mouse protection assay*, *mouse diaphragm assay*) cechuje natomiast większa swoistość i lepsza ko-

relacja z danymi klinicznymi, ale są mniej czułe. Wynik *mouse protection assay* jest dodatni jedynie u ok. 30–50% pacjentów niereagujących na lek [57], ale stanowi on „złoty standard” w badaniach klinicznych. W pracach opublikowanych w latach 90. ubiegłego wieku oceniano, że wtórna oporność dotyczy nawet 10% pacjentów leczonych z powodu dystonii szyjnej. Czynniki wystąpienia ryzyka były większe dawki podawane jednorazowo, większa dawka skumulowana, krótszy czas pomiędzy kolejnymi sesjami oraz stosowanie dawek uzupełniających [58–62]. W grudniu 1997 r. na rynek wprowadzono nową postać preparatu Botox. W wersji wcześniejszej lek zawierał 25 ng białka/100 j. W wersji nowej, stosowanej do dzisiaj, jest to 5 ng/100 j. [63]. Pierwsze doniesienia wykazały, że terapia z zastosowaniem nowej postaci Botoksu spowodowała – przy niezmiennym skuteczności – sześciokrotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia immunizacji [64]. Nowe doniesienia potwierdzają, że długotrwałe podawanie obecnej formuły Botoksu wiąże się z bardzo małym ryzykiem wystąpienia immunizacji i wtórnej oporności [65]. W grupie 326 chorych z dystonią szyjną, którym wielokrotnie podawano lek (od 1 do 15, średnio 9 wstrzyknięć; $187,0 \pm 76,5$ j. podczas sesji), tylko u czworga (1,2%) stwierdzono obecność przeciwciał (*mouse protection assay*). Nie zaobserwowano przy tym prostej zależności pomiędzy obecnością przeciwciał i kliniczną odpowiedzią na podanie leku. Jeden z pacjentów pomimo utrzymywania się przeciwciał reagował na kolejne wstrzyknięcia. Z kolei u dwóch innych pacjentów obecność przeciwciał stwierdzono jednorazowo i kolejne oznaczenia nie wykazywały ich obecności. Podczas następnych sesji chorzy ci zostali uznani za niereagujących na lek, ale testy kliniczne (podanie leku do mięśnia czołowego lub mięśnia marszczącego brwi) nie potwierdziły oporności. Analiza skumulowanych danych z 3 badań oceniających skuteczność Botoksu w terapii poudarowej spastyczności kończyn również wykazała małą immunogenność tego preparatu [66]. Spośród 191 pacjentów, którym lek podano 1–4 razy (dawka 100–400 j., średnio 241 j.), tylko u jednego (0,5%) wykryto obecność przeciwciał. Nie było przy tym jasne, czy przeciwciała pojawiły się dopiero po rozpoczęciu leczenia. Duża wtórna oporność przy stosowaniu pierwszej wersji preparatu i wprowadzenie na rynek jego nowej formuły miały wpływ na to, że więcej danych dotyczących immunogenności dostępnych jest na temat Botoksu niż Dysportu. Ostatnio opublikowano pracę porównującą skuteczność i częstość występowania przeciwciał neutralizujących u pacjentów z dystonią szyjną leczonych przewlekłe Botoksem (średnia dawka

145 ± 44 j.) lub Dysportem (389 ± 144 j.). Przy porównywalnej skuteczności i profilu działań niepożądanych obu leków, w obu przypadkach zanotowano częstość występowania przeciwciał poniżej 2% [67].

Dostępne obecnie dane pozwalają stwierdzić, że terapia przy użyciu Botoksu i Dysportu – prowadzona nawet przez wiele lat – obciążona jest małym ryzykiem wystąpienia immunizacji i spowodowanej nią wtórnej oporności. Xeomin jest obecny na rynku zbyt krótko, by można go porównywać z pozostałymi preparatami typu A. Stosowanie BTX typu B wiąże się ze znacznie większym zagrożeniem immunizacją [68]. Po 42-tygodniowej terapii obecność przeciwciał neutralizujących stwierdzono u 34,4% leczonych [69]. Nie zostało do końca wyjaśnione, czy wcześniejsze stosowanie BTX-A powoduje szybsze rozwinięcie się oporności na BTX-B, czego nie można wykluczyć, biorąc pod uwagę daleko idącą homologię cząsteczek obu serotypów.

Porównanie preparatów toksyny botulinowej w leczeniu dystonii ogniskowych

Dystonia szyjna (kręć karku)

Toksyna botulinowa typu A jest obecnie powszechnie uznana za najskuteczniejszy, a także bezpieczny lek w terapii dystonii szyjnej i rekomendowana jako leczenie z wyboru przez ekspertów zarówno amerykańskich, jak i europejskich. Opublikowany w 2008 r. raport ekspertów Amerykańskiej Akademii Neurologii, na podstawie analizy 7 badań klasy I (4 badania typu A i 3 badania typu B) na łącznym materiale 584 chorych na dystonię szyjną, stwierdza, że terapia BTX-A spełnia kryteria poziomu rekomendacji A. Dla porównania, leczenie innymi lekami, np. podawanym doustnie triheksyfenidylem, zostało ocenione w tym raporcie na poziomie rekomendacji B [70]. Podobna ocena została przedstawiona w 2005 r. na podstawie analizy 13 publikacji w bazie Cochrane [71]. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech preparatów BTX-A (Botox, Dysport, Xeomin) zarejestrowanych w Polsce do leczenia dystonii szyjnej było dotychczas przedmiotem tylko kilku prac poglądowych lub metaanaliz porównujących tylko Botox i Dysport, które nie wykazały istotnych różnic między tymi preparatami [4,42]. W dostępnym piśmiennictwie znaleziono tylko 3 publikacje poświęcone bezpośredniemu porównaniu (*head-to-head*) skuteczności i profilu objawów niepożądanych Botoksu i Dyspor-

tu [39–41] oraz tylko jedno badanie porównujące Botox z Xeominem [52]. Wszystkie te próby kliniczne miały charakter badań z randomizacją z zastosowaniem ustalonej proporcji dawek i kwalifikowano do nich chorych wcześniej skutecznie leczonych preparatem Botox. Porównując działanie Dysportu i Botoksu, stosowano współczynnik przeliczenia dawek od 3 : 1 do 5 : 1, a Xeominu i Botoksu w stosunku dawek 1 : 1. Wyniki poszczególnych badań różniły się. Porównując Botox i Dysport, w jednym badaniu stwierdzono lepszą skuteczność Botoksu [40], w drugim Dysportu [41], a w trzecim podobną skuteczność obu preparatów [39]. W badaniu porównującym Botox z Xeominem nie wykazano różnic między preparatami w dystonii szyjnej [52] (tab. 2.).

Dokładniejsza analiza tych badań wskazuje, że w każdym z nich stosowano nieco odmienną procedurę badania i metodologię oceny skuteczności działania, co w praktyce uniemożliwia ich wartościową analizę porównawczą. W badaniu Bihari [40] 12 chorych było leczonych początkowo Dysportem, a następnie Botoksem w stosunku dawek 5 : 1 lub 4 : 1. U chorych leczonych Botoksem zarejestrowano większą redukcję nasilenia objawów klinicznych ($p = 0,012$), dłużej trwającą poprawę kliniczną ($p = 0,014$) i rzadziej występujące objawy niepożądane w porównaniu z leczeniem Dysportem. Osłabienie mięśni karku, najczęstszy z objawów niepożądanych, wystąpił jedynie podczas leczenia Dys-

portem. Badanie Ranoux i wsp. [41] prowadzone było w układzie naprzemiennym z porównaniem Dysportu i Botoksu w przy użyciu przeliczników dawek 3 : 1 i 4 : 1 w 3 grupach badanych, w 3 kolejnych sesjach terapeutycznych. Do badania włączono chorych uprzednio leczonych co najmniej dwukrotnie Botoksem, u których uzyskano poprawę. Każdy chory poddany był 3 cyklom terapii w różnej kolejności. U chorych leczonych Dysportem stwierdzano większą redukcję objawów ruchowych ocenianych w skali Tsui niż u chorych leczonych Botoksem. Wynik leczenia zależał od stosowanych dawek. W przypadku stosowania dawek Dysportu do Botoksu jak 1 : 3 średnie zmniejszenie liczby punktów w skali Tsui po leczeniu Botoksem wynosiło 3,2 pkt, a Dysportem 4,3 pkt ($p = 0,02$). Przy dawkowaniu jak 1 : 4 średnie zmniejszenie punktacji po leczeniu Dysportem było jeszcze większe (4,9 pkt, $p = 0,01$). Podobnie lepsze wyniki zależne od stosunku dawek osiągnięto również w ocenie skali bólu. Także średni czas poprawy klinicznej był dłuższy u leczonych Dysportem niż Botoksem: o 7 dni przy stosunku dawek 1 : 3 ($p = 0,58$) lub o 25 dni przy stosunku dawek 1 : 4 ($p = 0,02$). U chorych otrzymujących Dysport stwierdzono jednak dwukrotnie częstsze występowanie objawów niepożądanych (36% w porównaniu z 17,6%) niezależnie od stosunku dawek. Szczególnie często, bo aż pięciokrotnie częściej, obserwowano zaburzenia połykania u chorych leczonych Dysportem (15,6% i 17,3%

Tabela 2. Porównanie preparatów toksyny botulinowej A w leczeniu dystonii szyjnej

Table 2. The comparison of botulinum toxin type A preparations in the treatment of cervical dystonia

Badanie/rok	Badane preparaty, stosunek dawek	Liczba chorych	Czas poprawy (dni)	Metoda oceny skuteczności	Poprawa kliniczna Botox/Dysport lub Xeomin	Objawy niepożądane Botox/Dysport lub Xeomin
Odergren i wsp., 1998 [39]	Botox/Dysport 1 : 3 152 j. (7 j.–420 j.) / 477 j. (240 j.–720 j.)	73	80,7 vs 83,9 $p = 0,85$	Tsui	5,0 vs 4,8, $p = 0,66$	69% vs 58% $p = 0,35$
Ranoux i wsp., 2002 [41]	Botox/Dysport 1 : 3 104 j. (70 j.–180 j.) / 313 j. (210 j.–540 j.), 1 : 4 104 j. (70 j.–180 j.) / 417 j. (280 j.–720 j.)	51	1 : 3 89,3 vs 96,9 $p = 0,58$ 1 : 4 89,3 vs 114 $p = 0,02$	Tsui TWSTRS	1 : 3 Tsui: 3,2 vs 4,3, $p = 0,02$ 1 : 4 Tsui: 3,2 vs 4,9, $p = 0,01$ TWSTRS – ból 1 : 3 $p = 0,04$ 1 : 4 $p = 0,02$	1 : 3 3% vs 15,6% 1 : 4 3% vs 17,3%
Bihari, 2005 [40]	Botox/Dysport 1 : 4–1 : 5	12	64,3 vs 44,6 $p = 0,014$	TWSTRS	skuteczniejszy Botox $p = 0,012$	osłabienie mięśni karku tylko w grupie leczonej Dysportem
Benecke i wsp., 2005 [52]	Botox/Xeomin 1 : 1 138 ($\pm 46,8$) / 140 ($\pm 51,4$) zakres: 70–300	420	94,3 vs 95,9 $p = 0,91$	TWSTRS, VAS, GAS	TWSTRS –6,4 vs –6,6 pkt, $p = n.s.$ VAS –11,8 vs –8,8, $p = 0,2$	28,1% vs 24,1%, $p = n.s.$

TWSTRS – Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, VAS – Visual Analogue Scale, GAS – Global Assessment Scale, n.s. – nieistotne statystycznie

w porównaniu z 3%). Do badania Odergrena i wsp. [39] zakwalifikowano 73 chorych poprzednio wielokrotnie (minimum czterokrotnie) leczonych BTX-A, u których uzyskano poprawę. Było to badanie z randomizacją porównujące działanie Botoksu i Dysportu w stosunku dawek 1 : 3, w dwóch równoległych leczonych grupach. Chorzy zakwalifikowani do grupy leczonej Botoksem mieli na początku nieco bardziej nasilone objawy w skali Tsui (średnio 8,5 pkt) niż osoby leczone Dysportem (średnio 7,4 pkt) i dłuższy czas choroby (132 w porównaniu ze 103 miesiącami), co mogło mieć wpływ na wynik oceny. Średnia dawka Dysportu wynosiła 477 j., a Botoksu 152 j. Po 2 tyg. od wstrzyknięcia u 85% chorych leczonych Dysportem i 83% chorych leczonych Botoksem stwierdzono poprawę kliniczną w tym samym nasileniu, ze średnią redukcją punktacji w skali Tsui wynoszącą w obu grupach ok. 30%. Po 4 tyg. podobnego odsetka chorych w każdej z grup utrzymywała się nadal poprawa, ale redukcja objawów dystonii powyżej 50% częściej występowała w grupie leczonej Dysportem niż Botoksem (średnia w skali Tsui po 4 tyg. wynosiła odpowiednio 3,8 i 4,7 pkt). Nie wykazano różnicy w czasie działania obu preparatów ani w częstości występowania objawów niepożądanych, które obserwowano u 58% chorych leczonych Dysportem i 69% chorych leczonych Botoksem. Wśród objawów niepożądanych najczęstsza była dysfagia. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między preparatami w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ($p = 0,32$). Sampaio i wsp. przeprowadzili metaanalizę dwóch powyższych badań (Odergrena i wsp. oraz Rannouksa i wsp.), stwierdzając, że redukcja nasilenia objawów w skali Tsui przy stosunku dawek 3 : 1 była u chorych leczonych Botoksem mniejsza o prawie 0,5 punktu i trwała krócej o 4 dni niż u leczonych Dysportem, ale różnica nie była znamienista statystycznie. Znamienność statystyczną różnic na korzyść Dysportu stwierdzono jednak przy stosunku dawek 4 : 1, zarówno w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów w skali ($p = 0,004$), jak i czasu poprawy ($p = 0,03$). W tym stosunku dawek liczba objawów niepożądanych po Dysporcie była jednak znacząco większa niż po Botoksie ($p = 0,03$). Oceniając wyniki powyższej metaanalizy, należy jednak zwrócić uwagę, że dawki Botoksu stosowane w badaniu Odergrena i wsp. były znacząco większe niż w badaniu Rannouksa i wsp. (150 j. w porównaniu ze 100 j.) [42]. W obu badaniach stosowano również odmienne protokoły badania: leczenie w układzie równoległym (Odergren i wsp.) lub naprzemiennym (Ranoux i wsp.).

W jedynym opublikowanym dotychczas badaniu oceniającym skuteczność leczenia dystonii szyjnej Botoksem

i Xeominem, Benecke i wsp. na materiale 463 chorych wykazali porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu preparatów w stosunku dawek 1 : 1 [52]. Analizę przeprowadzono ostatecznie u 420 chorych (209 chorych leczonych Xeominem i 205 leczonych Botoksem) obserwowanych do 16 tyg. po wstrzyknięciu. Po 28 dniach od wstrzyknięcia leku poprawę w skali TWSTRS w zakresie nasilenia ruchów i bólu stwierdzono zarówno u chorych leczonych Botoksem, jak i Xeominem. Średnia redukcja nasilenia ruchów wynosiła dla obu preparatów odpowiednio 6,4 i 6,6 pkt ($p > 0,05$), a bólu: $-0,6$ i $-0,4$ pkt ($p = 0,4$). Obie leczone grupy nie różniły się również czasem poprawy (94,3 w porównaniu z 95,9 dnia) ani liczbą objawów niepożądanych (24% w porównaniu z 28%). Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym była dysfagia, która wystąpiła u 8,2% chorych leczonych Botoksem i u 10,8% chorych leczonych Xeominem. Oprócz badań porównawczych opublikowano dotychczas ponad 80 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych preparatów BTX-A w leczeniu dystonii szyjnej, ale tylko niewielka część tych badań spełnia odpowiednie wymogi metodologiczne, np. badań klasy A. W wymienionej wcześniej metaanalizie bazy Biblioteki Cochrane'a [71] znalazło się tylko 13 badań z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z zastosowaniem Dysportu lub Botoksu. Jednym z elementów przeprowadzonej analizy było pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch powyższych preparatów. Do analizy włączono wszystkie spełniające powyższe kryteria prace, które zostały opublikowane w latach 1977–2004. Były to raporty z obserwacji trwających 6–16 tyg., obejmujące 361 chorych leczonych Botoksem (8 badań) i 319 chorych leczonych Dysportem (5 badań). Zarówno dawki, jak i techniki podania znacząco różniły się między poszczególnymi raportami. Ostrzykiwano 2–4 mięśni, w 2–11 punktach na miesiąc i pod kontrolą EMG w połowie badań. Średnie dawki Botoksu stosowane w powyższych pracach wynosiły 188 j. (50–280 j.), a Dysportu – 577 j. (250–1000 j.). Według autorów powyższej analizy oba preparaty toksyny botulinowej mają taką samą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Zarówno skuteczność, jak i nasilenie objawów niepożądanych zależne były od dawki leków. Wśród najczęstszych objawów niepożądanych stwierdzano osłabienie mięśni szyi, dysfagię, suchość śluzówek ust i gardła oraz zaburzenia brzmienia głosu o typie chrypki i dysfonii.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych preparatów toksyny botulinowej w leczeniu dystonii szyjnej jest trudne z wielu powodów. Po pierwsze, zarówno

wyniki badań na zwierzętach, jak i badań klinicznych nie doprowadziły do jednoznacznego określenia ekwiwalentnej dawki Dysportu i Botoksu (patrz wyżej). Po drugie, przeprowadzone badania były niejednokrotnie nieporównywalne w aspekcie odmiennej metodologii oceny klinicznej i efektu działania, procedur badania oraz materiału.

Najważniejsze różnice to:

1. Różne, często nieporównywalne skale oceny klinicznej chorego (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* lub skala Tsui).
2. Szytywne protokoły badania narzucające ostrzykiwanie niezmiennymi dawkami w kolejnych sesjach tylko określonej grupy mięśni.
3. Różne typy badań klinicznych (w badaniach z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby uzyskiwano zawsze gorsze wyniki efektów leczenia BTX-A w dystonii szyjnej niż w badaniach otwartych). Badania otwarte na 303 chorych z możliwością indywidualnego dostosowywania dawek i miejsc wstrzyknięcia ujawniły aż u 92% poprawę ruchów i u 93% redukcję bólu [72], natomiast w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby zmniejszenie ruchów dystonicznych stwierdzano zaledwie u 70% chorych [73].
4. Różne badane grupy (różny czas trwania choroby, wcześniejsze leczenie BTX-A lub brak takiego leczenia, różny czas leczenia) [74].

Kurcz powiek (blefarospazm)

Leczenie kurczu powiek wstrzyknięciami BTX-A jest powszechnie uznawane za najbardziej skuteczną metodę. Co więcej, jest to wskazanie, w którym ta skuteczność wydaje się być największa w porównaniu z innymi postaciami dystonii. W raporcie przygotowanym przez ekspertów Amerykańskiej Akademii Neurologii w 2008 r. BTX-A w leczeniu kurczu powiek osiągnęła jednak poziom rekomendacji B, co związane jest przede wszystkim z brakiem badań klinicznych oceniających skuteczność leku w porównaniu z placebo [70]. Na podstawie przeglądu badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kurczu powiek porównanie dostępnych preparatów jest niezwykle trudne. Wiąże się to przede wszystkim z brakiem badań klasy I, niewielką liczbą badań klinicznych klasy II, brakiem badań porównawczych typu *head-to-head*. Ponadto, opublikowane badania różnią się między sobą metodyką, która dotyczy m.in.:

1. Różnych skal oceny poprawy: skala poprawy VAS, skala Jankovica (JRS), skala oceny niesprawności (*blepharospasm disability index* – BSDI).

2. Technik podawania leku (przedtarczkowe lub przedprzegrodowe).

3. Dawek preparatów (brak ustalonego współczynnika konwersji Botoksu na Dysport).

Wydaje się, że na podstawie przeprowadzonych badań można porównać przede wszystkim bezpieczeństwo stosowanych leków [75–79]. Działania niepożądane po podaniu BTX-A w leczeniu kurczu powiek przedstawiono w tab. 3.

Skuteczność leczenia kurczu powiek, polegającą na poprawie o 72%, stwierdzono w badaniu z zastosowaniem Botoksu (w dawce po 25 j. na oko) przeprowadzonym przez Jankovica i Ormana [75]. Zaobserwowano wtedy także, że efekt leczenia pojawia się po 3,7 dnia od wstrzyknięcia i utrzymuje ok. 12,5 tyg. Badanie to przeprowadzono jedynie u 12 chorych i spełnia ono kryteria badania klasy II (podwójnie ślepa próba, grupa kontrolna otrzymująca placebo). Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Dysport w dawce 40, 80 i 120 j. Dysportu na oko potwierdzono ostatnio w grupie 92 chorych. Poprawę trwającą ok. 12 tyg. stwierdzono u wszystkich chorych; zauważono jednak, że wielkość dawki wpływała na czas trwania poprawy (do 16 tyg.) i na częstsze występowanie działań niepożądanych (opadanie powieki – 13% przy dawce 40 j. i 58% przy dawce 120 j.) [79]. Skuteczność BTX-A potwierdzono także w wielu otwartych badaniach klinicznych. Opublikowane ostatnio artykuły przeglądowe Costy i wsp. (2005) [71], Kenneya i Jankovica (2008) [80], Bentivoglio i wsp. (2009) [81] oprócz skuteczności leczenia podkreślają jednak także niedoskonałości metodyczne tych badań.

Istnieją nieliczne badania kliniczne porównujące m.in. skuteczność i bezpieczeństwo obu preparatów [37,38]. W badaniach tych potwierdzono podobną skuteczność oraz czas trwania poprawy po podaniu obu leków. Nussgens i wsp. zaobserwowali, że po podaniu Botoksu czas poprawy wynosił $7,98 \pm 3,8$ tyg., a po podaniu Dysportu – $8,03 \pm 4,6$ tyg. (różnica nieistotna statystycznie). Opadanie powiek występowało natomiast rzadziej po podaniu Botoksu (tab. 3.) [37]. W pracy Sampaio i wsp. zaobserwowano z kolei podobną skuteczność i częstość występowania działań niepożądanych po podaniu obu preparatów. Poprawa po podaniu Dysportu utrzymywała się przez $13,3 \pm 5,9$ tyg., a po podaniu Botoksu – $11,2 \pm 5,8$ tyg.; uzyskano także podobny stopień poprawy [38]. Podobne wyniki, jak w przypadku porównania Botoksu i Dysportu, otrzymano w próbie klinicznej oceniającej skuteczność nowego preparatu BTX-A o nazwie Xeomin (Xeomin

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu toksyny botulinowej A u chorych z kurczem powiek**Table 3.** The frequency of adverse events after botulinum toxin type A injections in blepharospasm

Badanie kliniczne	Badana grupa	Preparat toksyny botulinowej A oraz dawka	Rodzaj badania	Działania niepożądane
Jankovic i Orman, 1987 [75]	12	Botox 25 j./oko	z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	widzenie za mgłą 33%, łzawienie 25%, opadanie powiek 25%, wybroczyny w miejscu podania leku 33%, podwójne widzenie 8%, czas trwania objawów 1–3 tyg.
Grandas i wsp., 1988 [76]	151	0,4–2,2 ng neurotoksyny A (nie podano nazwy preparatu)	otwarte	opadanie powiek 22%, diplopia 11%, osłabienie mięśni twarzy 5%, ektropion 3%, ogólne osłabienie 2%, dysfagia 1%, dysfonia 1%, widzenie za mgłą 1%
Jankovic i wsp., 1990 [77]	70	Botox 20 j./oko	otwarte	opadanie powiek 21%, podwójne widzenie 30%, łzawienie 12%, osłabienie miejscowe 10%, krwaki 7%, obrzęk miejscowy 4%, ból oka 1%, pieczenie 1%, zaczerwienienie oczu 1%, nudności 2%, zawroty głowy 1%, bóle głowy 1%, ból proksymalnych mięśni 1%
Park i wsp., 1993 [78]	11	Botox, średnia dawka: 22 j.	otwarte	suchość oka 27%, opadanie powiek 27%, obrzęk powieki 1%, podwójne widzenie 1%
Sampaio i wsp., 1997 [38]	42	Botox, 12,5 j. 50 j. Dysport	Botox w porównaniu z Dysportem	częstość występowania działań niepożądanych: Botox 47%, Dysport 50%, najczęstsze działanie niepożądane – opadanie powiek (brak bliższej analizy)
Nussgens i wsp., 1997 [37]	212	Botox, średnia dawka 22,7 j. Dysport, średnia dawka 91,5 j.	Botox w porównaniu z Dysportem, badanie metodą podwójnie ślepej próby	objawy niepożądane miejscowe po podaniu Botoxu – 17% vs 24% po podaniu Dysportu, w tym: ptoza 1,4% po podaniu Botoxu vs 6,6% po podaniu Dysportu
Roggenkamper i wsp., 2006 [53]	300	20,2 j.	Botox w porównaniu z Xeominem, badanie metodą podwójnie ślepej próby	Botox: objawy niepożądane wystąpiły łącznie u 29/152 chorych, w tym: opadanie powiek 4%, zaburzenia widzenia 3%, ból pleców 2%, osutka 1%, zakażenie górnych dróg oddechowych 1%, obrzęk twarzy 1%, Xeomin: objawy niepożądane wystąpiły łącznie u 31/148 leczonych, w tym: opadanie powiek 6%, zaburzenia widzenia 1%, ból pleców 1%, osutka 0,5%, zakażenie górnych dróg oddechowych 0,5%, obrzęk twarzy 0,5%

w porównaniu z Botoksem) [53]. W badaniu tym wzięło udział 300 pacjentów, stwierdzono jednakową skuteczność obu leków oraz podobną częstość występowania działań niepożądanych (tab. 3.). Efekt działania leków oceniano, używając skali Jankovica oraz skali oceny niesprawności (JRS oraz BSDI). Liczba chorych, u których obserwowano znaczną poprawę, wynosiła 34,9% w grupie Xeominu w porównaniu z 28,4% w grupie, która otrzymała Botox (różnica nieistotna statystycznie). Poprawa pojawiała się średnio po 4 dniach i utrzymywała ok. 11 tyg.

Dostępne na rynku preparaty Botox, Xeomine i Dysport mają podobną skuteczność i profil działań niepo-

żądanych. Ponadto, zarówno w przypadku kurczu powiek, jak i połowiczego kurczu twarzy na skuteczność działania BTX-A wpływa również wybór dawki oraz miejsce podania leku. Zalecenia dotyczące miejsca wstrzyknięcia różnią się także w zależności od preparatu (Botox – przedtarczkowo, Dysport – powyżej, bardziej dystalnie od powieki); porównanie skuteczności i działań niepożądanych dostępnych preparatów utrudniają dodatkowo różne techniki wstrzykiwania (liczba i lokalizacja punktów podania). Zgodnie z wynikami Cakmura i wsp. podanie leku w część przedtarczkową mięśnia okrężnego oka przynosi lepsze efekty niż w część przedprzegrodową, ponadto, dłuższy czas trwa-

nia poprawy oraz mniejsza liczba działań niepożądanych dodatkowo przemawiają za podaniem leku właśnie w okolicę przedarczkową [82]. W badaniu retrospektywnym opracowanym przez Bentivoglio i wsp., analizującym skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia BTX-A (Botox i Dysport), zaobserwowano niewielkie różnice w profilu klinicznym obu leków w zakresie: działań niepożądanych (16,7% po podaniu Botoksu i 19,7% po podaniu Dysportu), niepowodzenia leczenia (6,6% po podaniu Botoksu i 4,6% po podaniu Dysportu), nieznacznie dłuższego czasu trwania poprawy po podaniu Botoksu niż po podaniu Dysportu [81]. Odmienne farmakokinetyka, podkreślana przez wymienione różnice, wskazuje, że pomimo tej samej substancji czynnej w obu preparatach należy je traktować jako odmienne leki.

Porównanie preparatów toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności

Spastyczność w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego

Mózgowe porażenie dziecięce (MPD) jest główną przyczyną niepełnosprawności wśród dzieci i młodzieży. Istotnym elementem obrazu klinicznego MPD jest spastyczność.

Koman i wsp. pierwsi zastosowali BTX-A (Botox) w leczeniu spastyczności związanej z MPD [83]. Wyniki badań przeprowadzonych na małych grupach pacjentów, które zostały opublikowane na początku lat 90. XX w., wykazały, że zarówno Botox, jak i Dysport [84,85] są skuteczne w leczeniu spastyczności mięśnia trójęłowego łydki powodującej końskie ustawienie stopy w fazie podporu. W kolejnych latach pojawiły się publikacje przedstawiające wyniki zastosowania BTX-A w leczeniu innych mięśni kończyn dolnych, takich jak mięśnie kulszowo-goleniowe (chód kuczny) czy przywodziciele (chód nożycowy) [86–88]. W tych pierwszych badaniach trudno wykazać istotne różnice pomiędzy preparatami. Zarówno technika wstrzykiwania, jak i skuteczność oraz odsetek działań niepożądanych były podobne. W 1997 r. Forsberg i Tedroff [89] krytycznie odnieśli się do poziomu dowodów przemawiających za stosowaniem BTX-A w leczeniu MPD. Wywołało to ożywioną dyskusję, a po kilku latach zaczęły pojawiać się wyniki lepiej zaplanowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność BTX-A, wśród nich trzy

istotne badania z randomizacją dotyczące Dysportu. W pierwszym z nich Ubhi i wsp. wykazali pozytywny wpływ leku zarówno na poziomie struktury (poprawa zgięcia grzbietowego i wzorca chodu), jak i funkcji oraz aktywności (*Gross Motor Function Measure* – GMFM) [90]. W drugim, Baker i wsp. zbadali zależność skuteczności od dawki leku w leczeniu spastyczności mięśnia brzuchatego łydki u dzieci z obustronnym niedowładem kurczowym i wykazali największy wpływ dawki Dysportu wynoszącej 10 j./kg/mięsień [91]. Podobne badanie w grupie dzieci z niedowładem połowicznym przeprowadzili Polak i wsp. [92]. Wykazali oni jednak, że bardziej skuteczna jest dawka 24 j./kg/mięsień. Pojawiło się też wiele publikacji dotyczących Botoksu, w tym dwa istotne badania z randomizacją i z grupą kontrolną potwierdzające skuteczność Botoksu w zakresie długości mięśnia i wzorca chodu [93,94]. Ciekawe z punktu widzenia niniejszego opracowania są badania, w których używano zarówno Botoksu, jak i Dysportu – jak podają autorzy, preparaty stosowane były zależnie od dostępności [86,88,95–98]. Nie wykazano różnic pomiędzy preparatami, ale żadne z badań nie było ich porównaniem bezpośrednim (tab. 4.).

Początek nowego wieku przyniósł dynamiczny rozwój zastosowania BTX-A w leczeniu dzieci z MPD. Opublikowano wiele prac opisujących różnorodne aspekty terapii, szczególnie we wskazaniach pozarejestacyjnych. Pomimo tego istnieją obecnie silne dowody jedynie na skuteczność Botoksu i Dysportu w leczeniu spastyczności mięśnia brzuchatego łydki, czyli we wskazaniu, w którym preparaty są zarejestrowane w Polsce. Opublikowano 4 badania klasy I według Amerykańskiej Akademii Neurologii i uzyskano rekomendację A (uznany za bezpieczny i skuteczny) [90,91,93,94]. Badania kliniczne dotyczące skuteczności wstrzyknięć do mięśnia brzuchatego łydki zebrano w tab. 4. [85,90–94,96,99–105]. Największym przełomem w terapii MPD wydaje się zastosowanie wielopoziomowych wstrzyknięć poprzedzonych wnikliwą oceną zarówno zaburzeń struktury i funkcji, jak i aktywności oraz zdefiniowaniem celów terapii, w tym także na poziomie uczestnictwa. Po wstrzyknięciach pacjenci objęci są programem usprawniania, stosowane jest odpowiednie zaopatrzenie ortopedyczne, a w razie konieczności także gipsy redresyjne [106]. Takie leczenie przynosi wymierne efekty we wszystkich badanych sferach i zmienia naturalny przebieg choroby [107,108]. Właśnie w tym typie leczenia występuje największa różnica pomiędzy preparatami BTX-A. Konieczność ostrykiwania jednocześnie wielu grup mięśniowych

Tabela 4. Zastosowanie toksyny botulinowej A w terapii spastyczności mięśnia brzuchatego łydki (GSC) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym
Table 4. *The use of botulinum toxin type A in the therapy of spastic gastrocnemius muscle (GSC) in cerebral palsy*

Autorzy, rok publikacji, poz. piśmiennictwa, liczba pacjentów; wiek (lata); czas trwania (tygodnie); rodzaj badania	Preparat BTX/dawka (i./kg)/miesiąc	Metoda oceny wyników (najistotniejsze)	Poprawa, tylko znamienne statystycznie, po BTX-A jeśli nie napisano inaczej	Najistotniejsze działania niepożądane grupa badana/grupa kontrolna
Koman i wsp., 1994 [83], $n = 12$; wiek: 4–11 lat; czas trwania: 6 tyg.; badanie z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Botox/2–4/ powtórzone po 4 tyg.	PRS, zakres ruchomości	PRS, zakres ruchomości, ale bez analizy statystycznej	bolesność nóg 3/3 ból głowy 0/3
Corry i wsp., 1998 [96], $n = 20$; wiek: 2–9 lat; czas trwania: 12 tyg.; badanie porównawcze z randomizacją (BTX-A/gipsowy opatrunek redresyjny)	Botox/6–8 Dysport/8–15	2D, PRS, MAS	PRS	ból łydki 1/5 zapalenie skóry 0/1
Sutherland i wsp., 1999 [93], $n = 20$; wiek: 2,4–12,5 roku; czas trwania: 8 tyg.; badanie z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Botox/2–4	3D, EMG, zakres ruchomości	poprawa wzorca chodu	brak
Flett i wsp., 1999 [99], $n = 20$; wiek: średnia 3,5 roku; czas trwania: 24 tyg.; badanie porównawcze z randomizacją prowadzone metodą pojedynczej ślepej próby (BTX-A/gipsowy opatrunek redresyjny)	Botox/2–4	PRS, MAS, GMFM	MAS i GMFM w obu grupach	osłabienie nóg 0/3
Koman i wsp., 2000 [94]; $n = 114$; wiek: 2–14 lat; czas trwania: 12 tyg.; badanie z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Botox/2–4/ powtórzone po 4 tyg.	PRS, zakres ruchomości, odruch H, poziom przeciwiął	PRS, aktywny zakres ruchomości, brak przeciwiął	łagodne 17%/4%, nie podano jakie
Ubhi i wsp., 2000 [90], $n = 40$; wiek: 2,8–16,4 roku; czas trwania: 12 tyg.; badanie z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Dysport/12,4 lub 16,4/	PRS, zakres ruchomości, GMFM	PRS, GMFM	drgawki 1/0, osłabienie 1/0, bolesność łydki 4/0
Love i wsp., 2001 [100], $n = 24$; wiek: 3–13 lat; czas trwania: 24 tyg.; badanie z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Botox/3,5/GSC	GMFM, zakres ruchomości, R1, R2, MAS, opinia rodziców	MAS, R1, R2, GMFM	brak
Polak i wsp., 2002 [92], $n = 48$; wiek: 3–15 lat; czas trwania: 24 tyg.; badanie z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, porównujące dwie dawki leku	Dysport /24/ Dysport /8/	3D, długość GSC	najlepszy efekt dla dawki 200–500 U	bolesność łydki 6/6 ogólne osłabienie 1/0

Tabela 4. Zastosowanie toksyny botulinowej A w terapii spastyczności mięśnia brzuchatego łydki (GSC) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym cd.
Table 4. The use of botulinum toxin type A in the therapy of spastic gastrocnemius muscle (GSC) in cerebral palsy

Autorzy, rok publikacji, poz. piśmiennictwa, liczba pacjentów; wiek (lata); czas trwania (tygodnie); rodzaj badania	Preparat BTX/dawka (μg/kg)/mięsień	Metoda oceny wyników (najistotniejsze)	Poprawa, tylko znamienne statystycznie, po BTX-A jeśli nie napisano inaczej	Najistotniejsze działania niepożądane grupa badana/grupa kontrolna
Baker i wsp., 2002 [91], n = 114; wiek: 2–9 lat; czas trwania: 16 tyg.; badanie z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Dysport/10/20/30/GSC	zakres ruchomości, KD, GMFM	zakres ruchomości, zmniejszenie KD	różne, w większości łagodne: 70%/32%
Detrembleur i wsp., 2002 [101], n = 12; wiek: średnia 5 lat; czas trwania: 28 tyg.; badanie z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z elektrostymulacją lub bez niej	Botox/7–17 U/kg m.c.	zakres ruchomości, 3D	brak przewagi elektrostymulacji	brak
Kay i wsp., 2004 [102], n = 23; wiek: średnia 7,3 roku; czas trwania: 56 tyg.; badanie z randomizacją porównujące skuteczność gipsowego opatrunku redresyjnego łącznie z BTX-A lub bez niej	Botox/4	zakres ruchomości, MAS, 3D	zakres ruchomości, MAS, 3D, ale lepszy i dłuższy efekt w grupie bez BTX-A	brak
Ackman i wsp., 2005 [103], n = 39; wiek: 3–9 lat; czas trwania: 56 tyg.; badanie z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, porównujące BTX-A z gipsowym opatrunkiem redresyjnym i z łącznym użyciem BTX-A i gipsowego opatrunku redresyjnego (3 sesje)	Botox/4	zakres ruchomości, MAS, SIŁA, 3D	zakres ruchomości, MAS, 3D, siła – tylko w grupie leczonej łącznie BTX-A i gipsowym opatrunkiem redresyjnym	osłabienie: 1/1
Bjornson i wsp., 2007 [104], n = 33; wiek: średnia 3,5 roku; czas trwania: 28 tyg.; badanie z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Botox/6	zakres ruchomości, EMG, ENER., SIŁA, GMFM, SAT.	ROM	różne: 30/26 bolesność łydki: 3/3
Kanovsky i wsp., 2009 [105], n = 214; wiek: 2–8 lat; czas trwania: 28 mies., badanie z randomizacją, prowadzone metodą pojedynczej ślepej próby, porównujące wstrzyknięcia co 4 mies. z wstrzyknięciami co 12 miesięcy	Dysport/15	zakres ruchomości, GMFM, poziom przeciwciał	brak statystycznie znaczącej różnicy pomiędzy grupami (ostrzykiwanymi rzadko lub często)	łagodne: 81%/85% drgawki: 5%/13% (padaczka)

GAS – Goal Attainment Scaling, GMFM – Gross Motor Function Measure, KD – komponent dynamiczny, MAS – Modified Ashworth Scale, PRS – Physicians Rating Scale, R1 R2 – komponenty oceny skali Tardieu, 3D – trójwymiarowa analiza chodu; 2D – dwuwymiarowa analiza chodu

zgodnie z zalecanym dawkowaniem (www.mdvu.org) powoduje zwiększenie dawki całkowitej leku. W przypadku Botoksu dawki te dochodzą do 30 j./kg m.c. [109]. Brak dowodów na bezpieczne stosowanie dawek Dysportu większych niż 30 j./kg m.c. ogranicza zastosowanie tego preparatu w leczeniu wielopoziomowym.

Jednym z istotnych zastosowań BTX-A w MPD poza rejestracją jest terapia kończyny górnej. Pomimo rosnącej liczby publikacji skuteczność BTX-A w tym wskazaniu nie została ostatecznie określona. Przykładem są dwie ostatnie prace [110,111], z których pierwsza wykazała brak poprawy na poziomie funkcjonalnym w porównaniu z grupą kontrolną, druga natomiast istotną poprawę zarówno funkcji, jak i aktywności w ocenie rodziców. W tym wskazaniu nie wydaje się, by istniała istotna różnica pomiędzy preparatami, jednak większość opublikowanych wyników badań z randomizacją i z grupą kontrolną dotyczy Botoksu [112,113]. Botox i Dysport nie różnią się profilem bezpieczeństwa w leczeniu spastyczności ograniczonej do pojedynczych grup mięśniowych. Różnice pojawiają się wraz ze zwiększaniem dawki leku i liczby ostrzykiwanych mięśni. Największym dotychczas opracowaniem dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dzieci z MPD Dysportem jest retrospektywne badanie Bakheit i wsp. Wśród 758 pacjentów (1594 sesje) odsetek działań niepożądanych wyniósł 7%. Warto jednak podkreślić, że w grupie, która otrzymała dawki leku większe niż 1000 j./sesję lub 30 j./kg m.c., odsetek ten wynosił 22%, ponadto, u pacjentów tych wykazano pogorszenie stanu funkcjonalnego [114]. W metaanalizie dotyczącej bezpieczeństwa stosowania Botoksu, Naumann i Jankovic porównali dane z leczenia 245 pacjentów z 229 osobami, które otrzymały placebo [115]. Stwierdzili znamienne częstsze występowanie w grupie leczonej jedynie ogniskowego osłabienia, a działanie to można uznać za zamierzone i związane z mechanizmem działania leku. W najbardziej szczegółowym przeglądzie badań z randomizacją i z grupą kontrolną, Albavera-Hernandez i wsp. [116] wybrali 20 badań z randomizacją i z grupą kontrolną, w których oceniane były działania niepożądane. Wśród nich tylko w czterech stosowano Dysport. Na podstawie tego przeglądu trudno stwierdzić wyraźne różnice pomiędzy preparatami. Warto podkreślić, że w żadnym z czterech badań, w których stosowano Dysport, nie przekroczono dawki 30 j./kg m.c., natomiast dawka Botoksu dochodziła do 20 j./kg m.c. Autorzy podkreślają dobry profil bezpieczeństwa leku w badaniach krótkoterminowych i średnioterminowych, pogarszający się jednak wraz z przedłużającym się cza-

sem badania. Może to jednak wynikać z przyjętej przez autorów metodologii, a nie rzeczywistego działania BTX-A. Najczęściej spotykane działania niepożądane – złe samopoczucie, senność, objawy grypopodobne, dreszcze, zapalenia gardła, zapalenia dróg oddechowych, drgawki, bolesność kończyn, zaburzenia trzymania moczu, astma – występują wśród populacji dzieci z MPD i ich pojawienie się w czasie badań długoterminowych wydaje się nieuniknione. Najlepszym przykładem są opublikowane ostatnio wyniki międzynarodowego wielośrodkowego badania, którego celem było porównanie dwóch sposobów podawania Dysportu (co 4 miesiące lub co rok) – działania niepożądane stwierdzono u 80% badanych niezależnie od sposobu podawania leku [105]. Badanie trwało jednak 28 miesięcy i rejestrowane były wszystkie zdarzenia. Badania dotyczące stosowania wysokich dawek Botoksu koniecznych do leczenia wielopoziomowego nie wykazują istotnego wzrostu działań niepożądanych nawet przy dawkach Botoksu dochodzących do 30 j./kg m.c. i długim czasie stosowania [117–121]. Brak jest wystarczających dowodów na bezpieczeństwo wielopoziomowych wstrzyknięć Dysportu i stosowanie dawek tego leku większych niż 25 j./kg m.c. [114,121,122]. Europejski konsensus specjalistów (2006) zaleca używanie maksymalnej dawki 25 j./kg m.c. zarówno dla Dysportu, jak i Botoksu [123].

Leczenie spastyczności u dorosłych

Najważniejsze przyczyny spastyczności u osób dorosłych to udary mózgu, urazy głowy i rdzenia kręgowego oraz stwardnienie rozsiane. Opublikowany w 2009 r. europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności dorosłych daje dość jasne wytyczne dotyczące zasad leczenia [124]. Nie ma jednak jednoznacznych danych porównujących poszczególne preparaty. Skuteczność Botoksu i Dysportu jest dobrze udokumentowana w licznych badaniach klinicznych, natomiast w przypadku preparatu Xeomin dostępne jest jedno badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ze względu na różne właściwości farmakokinetyczne nie ma prostego przelicznika między liczbą jednostek poszczególnych preparatów w leczeniu spastyczności. Wybór preparatu i dawki powinien być dostosowany do każdego pacjenta oraz nasilenia objawów spastyczności. Zaleca się nieprzekraczanie maksymalnych dawek na sesję: 1500 j. Dysportu i 600 j. Botoksu, oraz nieprzekraczanie maksymalnych dawek w jednym miejscu podania: 125 j. Dysportu i 50 j. Botoksu [124]. Nie ma badań bezpośrednio porównujących poszczególne

preparaty BTX-A w leczeniu spastyczności ani danych na temat np. dyfuzji czy migracji leku z miejsca podania. Uzyskanie najlepszego efektu z minimalnymi działaniami niepożądanymi jest możliwe, gdy lek zostanie podany bezpośrednio do zajętego mięśnia, co można osiągnąć przez zastosowanie takich metod, jak neurostymulacja, elektromiografia czy ultrasonografia. Ma to szczególne znaczenie w sytuacji, gdy podaje się lek do mięśni małych i położonych głęboko [124].

Zgodnie z przyjętą metodologią do analizy włączono najważniejsze publikacje dotyczące leczenia spastyczności (prace prospektywne, wielośrodkowe, z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujące więcej niż 50 pacjentów). Do oceny skuteczności leczenia używano w tych badaniach zazwyczaj zmodyfikowanej skali Ashwortha, a w niektórych także uproszczonej skali funkcjonalnej (*Disability Assessment Score*) czy skal globalnych (*Patient and Physician Global Rating Scale*). W przypadku preparatu Dysport dysponujemy dość dużą liczbą publikacji dotyczących leczenia spastyczności zarówno kończyny górnej, jak i dolnej. Bakheit i wsp. wskazują korzystny efekt obniżenia napięcia mięśniowego przy zastosowaniu preparatu Dysport w dawce 1000 j. w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej. Efekt utrzymuje się co najmniej 16 tyg., niepowodując przy tym istotnych działań niepożądanych [125]. W kolejnych pracach Bakheit i wsp. donoszą, iż dawka 1000 j. Dysportu jest optymalna do uzyskania jak najlepszej poprawy przy minimalnych działaniach niepożądanych (lepsza niż dawka 1500 j.) [126,127]. McCorry w najnowszej pracy na temat leczenia spastyczności poudarowej kończyny górnej za pomocą preparatu Dysport wskazuje na istotną poprawę w napięciu mięśniowym mierzoną za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha, przy braku istotnej statystycznie poprawy w skalach dotyczących jakości życia, nastroju czy bólu [128]. Na obniżenie napięcia mięśniowego i bólu kończyny oraz mniejszą zależność od pomocy przy chodzeniu uwagę zwrócili Pittock i wsp. w pracy na temat skuteczności leczenia spastyczności poudarowej kończyny dolnej. Jednocześnie autorzy donoszą, iż dawki preparatu Dysport 1500 j. były skuteczniejsze niż 1000 j., przy braku istotnych działań niepożądanych [129]. Praca Hyman i wsp. dotyczy leczenia spastyczności kończyn dolnych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym; dane przedstawione w tej pracy wskazują na dobry efekt terapeutyczny leczenia preparatem Dysport w odniesieniu zarówno do obniżenia napięcia mięśniowego, jak i zwiększenia zakresu ruchów. Zwrócono również uwagę, iż większe dawki preparatu Dys-

port (powyżej 1500 j.) powodują ponaddwukrotne zwiększenie działań niepożądanych [130].

Skuteczność preparatu Botox w leczeniu spastyczności kończyny górnej potwierdza wiele publikacji. Korzystny efekt leczenia spastyczności poudarowej w zakresie palców i nadgarstka opisano w pracy Brashaer i wsp. z 2002 r. Stosowano dawki Botoksu wynoszące 200–240 j. Poprawa, utrzymująca się ok. 12 tyg., dotyczyła zarówno redukcji napięcia mięśniowego, jak i niesprawności (*Disability Assessment Scale*), przy braku istotnych działań niepożądanych [131]. Childers i wsp. w badaniu z 2004 r. wskazują na istotny klinicznie efekt zależny od dawki, dotyczący zmniejszenia napięcia mięśniowego mierzonego w skali Ashwortha, utrzymujący się do 9 tyg. po podaniu leku do zginaczy nadgarstka i stawu łokciowego i do 3 tyg. w przypadku zginaczy palców. Stosowane dawki leku to: 90, 180 i 360 j. preparatu Botox. Nie obserwowano natomiast istotnej statystycznie poprawy w skalach jakości życia, niesprawności i bólu. Nieco większa była liczba działań niepożądanych w grupie osób leczonych preparatem Botox w stosunku do placebo [132]. W pracy Richardson i wsp. z 2000 r., w której analizowano leczenie Botoksem spastyczności kończyny górnej i dolnej, której przyczyną były różne stany chorobowe: udary, urazy głowy i rdzenia, guzy, porażenie mózgowe, encefalopatia niedokrwienna, wartość dawki podawanej do pojedynczego mięśnia wahała się między 20 a 100 j. Uzyskano poprawę zarówno w skali Ashwortha, jak i w skalach funkcjonalnych; efekt utrzymywał się do 12 tyg. od podania leku. Nie odnotowano istotnych działań niepożądanych [133]. Ostatnio opublikowano badanie dotyczące preparatu Xeomin w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Wyniki wskazują na istotną poprawę w zakresie skali Ashwortha w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Dawki były dostosowywane do potrzeb chorego, średnia dawka wyniosła 320 j. Czas istotnej statystycznie poprawy wynosił 12 tyg. Liczba działań niepożądanych była niewielka i porównywalna w obu grupach. U żadnej osoby nie wykryto przeciwciał neutralizujących [134].

Zestawienie najistotniejszych parametrów, takich jak czas poprawy i zakres działań niepożądanych w stosunku do placebo dla poszczególnych preparatów (zsumowane wartości z wielu prac), przedstawia tab. 5. Przeprowadzone badania wykazały skuteczność leczenia spastyczności kończyny górnej za pomocą różnych preparatów BTX-A, przy czym należy stwierdzić, że poszczególne preparaty różnią się między sobą, a skala tych różnic w chwili obecnej jest trudna do oceny ze względu na brak

Tabela 5. Zebrane dane na temat spastyczności poudarowej kończyny górnej wg artykułów przedstawianych w pracy: Dysport [126–128], Xeomin [134], Botox [131,132]**Table 5.** Summary of data on post-stroke spasticity of the upper limb according to presented studies: Dysport [126–128], Xeomin [134], Botox [131,132]

Preparaty toksyny botulinowej typu A	Liczba wszystkich pacjentów objętych analizowanymi badaniami (liczba badań)	Maksymalny czas utrzymującej się istotnej statystycznie poprawy w skali Ashwortha	Procent, o jaki liczba działań niepożądanych była większa w grupie leczonej toksyną botulinową typu A w stosunku do placebo
Dysport	289 (4)	12–20 tyg.	0–24%
Xeomin	148 (1)	12 tyg.	2%
Botox	143 (2)	9–12 tyg.	0–22%

badan bezpośrednich. Nie ma jednoznacznie pozytywnych wyników dotyczących leczenia spastyczności kończyny dolnej za pomocą BTX-A i w tej chwili rejestracja tego sposobu leczenia istnieje tylko w niewielu krajach.

Podsumowanie

Liczba opublikowanych badań może skłaniać do porównań bezpośrednich i pośrednich między dostępnymi preparatami BTX-A. Badania te przynoszą jednak zróżnicowane wyniki, które pokazują w sposób jednoznaczny, że nie mamy tu do czynienia z lekami generycznymi, a zupełnie innymi, różniącymi się istotnie preparatami. Łączy je przynależność do serotypu A oraz ostateczny mechanizm działania hamujący uwalnianie acetylocholiны z zakończeń presynaptycznych. Dzieli wszystko inne: budowa, ilość toksyny w ampułce, ilość białek kompleksujących, sposób produkcji, dopuszczalne wahania w sile działania między ampułkami, sposób oceny siły działania jednej jednostki, efekty w badaniach klinicznych, profil działań niepożądanych, zalecane przez producenta rozcieńczenia czy schematy ostrzyknięć. Dyskusja nad porównywaniem biorównoważności dawek prowadzi do wniosków, że są one w istocie trudne do porównania i powinny być traktowane jako „niezamienialne”, a jedynie pewne granice bezpieczeństwa i skuteczności wyznaczone przez badania kliniczne oraz doświadczenie lekarza mogą być wskazówkami w codziennej praktyce klinicznej. Preparaty BTX-A należy traktować zatem jako różne leki i zachować szczególną ostrożność przy ich zamiennym stosowaniu oraz podawaniu większych dawek.

Oświadczenie

Jarosław Sławek jest wykładowcą i prowadzi warsztaty na konferencjach organizowanych przez firmy Allergan, Ipsen i Merz. Żadna z firm nie ingerowała w treść artykułu. Pozostali autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Hunt T., Clarke K. Potency of the botulinum toxin product CNBTX-A significantly exceeds labeled units in standard potency test. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 517-518.
- Hill K.K., Smith T.J., Helma C.H. i wsp. Genetic diversity among Botulinum Neurotoxin-producing clostridial strains. *J Bacteriol* 2007; 189: 818-832.
- Smith T.J., Lou J., Geren I.N. i wsp. Sequence variation within botulinum neurotoxin serotypes impacts antibody binding and neutralization. *Infect Immun* 2005; 73: 5450-5457.
- Brashear A. Clinical comparisons of botulinum neurotoxin formulations. *Neurologist* 2008; 14: 289-298.
- Inoue K., Fujinaga Y., Watanabe T. i wsp. Molecular composition of clostridium botulinum type A progenitor toxins. *Infect Immun* 1996; 64: 1589-1594.
- Currà A., Trompetto C., Abbruzzese G. i wsp. Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl 8): S60-S64.
- Hunt T., Clarke K., Rupp D. i wsp. Secondary cleavage of a fluorescently labeled SNAP-25 substrate by Xeomins drug product. *Toxicon* 2008; 51: 13.
- Durham P.L., Cady R., Cady R. Regulation of calcitonin gene related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44: 35-42.
- Rapp D.E., Turk K.W., Bales G.T. i wsp. Botulinum toxin type a inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat bladder. *J Urol* 2006; 175: 1138-1142.
- Smith C.P., Gangitano D.A., Munoz A. i wsp. Botulinum toxin type A normalizes alterations in urothelial ATP and NO release induced by chronic spinal cord injury. *Neurochem Int* 2008; 52: 1068-1075.
- Morenilla-Palao C., Planells-Cases R., García-Sanz N. i wsp. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chem* 2004; 279: 25665-25672.
- Giannantoni A., Di Stasi S.M., Nardicchi V. i wsp. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2006; 175: 2341-2344.

13. Chuang Y.C., Yoshimura N., Huang C.C. i wsp. Intraprostatic botulinum toxin a injection inhibits cyclooxygenase-2 expression and suppresses prostatic pain on capsaicin induced prostatitis model in rat. *J Urol* 2008; 180: 742-748.
14. Carli L., Montecucco C., Rossetto O. An histological assessment of diffusion of different botulinum neurotoxin type A formulations injected in the mice leg. *Toxicon* 2008; 51: 9.
15. Cliff S.H., Judodihardjo H., Eltringham E. Different formulations of botulinum toxin type A have different migration characteristics: a double-blind, randomized study. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7: 50-54.
16. Johnson E.A., Bradshaw M. Clostridium botulinum and its neurotoxins: a metabolic and cellular perspective. *Toxicon* 2001; 39: 1703-1722.
17. Miyata K., Yoneyama T., Suzuki T. i wsp. Expression and stability of the nontoxic component of the botulinum toxin complex. *Biochem Biophys Res Com* 2009; 384: 126-130.
18. Chen F., Kuziemko G.M., Stevens R.C. Biophysical characterization of the stability of the 150-kilodalton botulinum toxin, the nontoxic component, and the 900-kilodalton botulinum toxin complex species. *Infect Immun* 1998; 66: 2420-2425.
19. Schantz E.J., Johnson E.A. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 1992; 56: 80-99.
20. Shimizu G., Rupp D., Tam K. i wsp. Characterization of timedependent enzymatic profiles under various liquid conditions for 150 and 900 kDa botulinum Type-A neurotoxins. *Toxicon* 2008; 51: 21.
21. Grein S., Mander G.J., Taylor H.V. Xeomins is stable without refrigeration: Complexing proteins are not required for stability of botulinum neurotoxin type A preparations. *Toxicon* 2008; 51: 13.
22. Sesardic D., Leung T., Gaines Das R. Role for standards in assays of botulinum toxins: international collaborative study of three preparations of botulinum type A toxin. *Biologicals* 2003; 31: 265-276.
23. Pearce L.B., Borodic G.E., Johnson E.A. i wsp. The median paralysis unit: a more pharmacologically relevant unit of biologic activity for botulinum toxin. *Toxicon* 1995; 33: 217-227.
24. Aoki K.R., Satorius A., Ardila C. i wsp. Pharmacology of BOTOX, Dysport, Myobloc and BTX-A in animal models of efficacy and safety. *Neurotoxin Res* 2006; 9: 236.
25. Brown M., Satorius A., Ardila C. i wsp. Xeomins displays lower potency and is neutralized by anti-BOTOXs antibodies. *Toxicon* 2008; 51: 9.
26. Kim S.B., Ban B., Jung K.S. i wsp. A comparative study of botulinum neurotoxin preparations; Botoxs, Dysports, and Neuronoxs using digit abduction scoring assai. *Toxicon* 2008; 51: 15.
27. Pickett A. Dysport: Pharmacological properties and factors that influence toxin action. *Toxicon* 2009; 54: 683-689.
28. Auguet M., Favre-Guilmarde C., Chabrier P.-E. Analgesic effects of Botulinum toxin A in antiinflammatory pain model in rats: Comparison of Dysports and Botoxs; synergistic interaction with morphine. *Toxicon* 2008; 51: 9.
29. Dressler D., Mander G.J., Fink K. Equivalent potency of Xeomins and BOTOXs. *Toxicon* 2008; 51: 10.
30. Cheng L.W., Onisko B., Johnson E.A. i wsp. Effects of purification on the bioavailability of botulinum neurotoxin type A. *Toxicology* 2008; 249: 123-129.
31. Aoki K.R., Ranoux D., Wissel J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *Eur J Neurol* 2006; 13: 10-19.
32. Aoki K.R., Francis J., Reynolds H. i wsp. Comparison of the therapeutic windows of different botulinum neurotoxin preparations in an animal model. *Neurol* 2003; 60 (Suppl 1): A212-A213.
33. Tang-Lui D.D.-S., Aoki K.R., Dolly J.O. i wsp. Intramuscular injection of 125I-botulinum neurotoxin-complex versus 125I-botulinum-free neurotoxin: time course of tissue distribution. *Toxicon* 2003; 42: 461-469.
34. Wolfarth K., Kampe K., Bigalke H. Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl 8): S65-S67.
35. Gracies J.M., Lugassy M., Weisz D.J. i wsp. Botulinum toxin dilution and endplate targetting in spasticity: a doubleblind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 9-16.
36. Durif F. Clinical bioequivalence of the current commercial preparations of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1995; 2: 17-18.
37. Nüssgens Z., Roggenkamper P. Comparison of two botulinumtoxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 35: 197-199.
38. Sampaio C., Ferreira J.J., Simões F. i wsp. DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A – Dysport and Botox – assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord* 1997; 12: 1013-1018.
39. Odergren T., Hjaltason H., Kaakola S. i wsp. A double-blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 6-12.
40. Bihari K. Safety, effectiveness, and duration of effect of BOTOX after switching from Dysport for blepharospasm, cervical dystonia, and hemifacial spasm dystonia, and hemifacial spasm. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 433-438.
41. Ranoux D., Gury C., Fondarai J. i wsp. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 459-462.
42. Sampaio C., Costa J., Ferreira J.J. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl 8): S129-S136.
43. Talarico-Filho S., Mendonça D.O., Nascimento M. i wsp. A double-blind, randomized, comparative study of two type A botulinum toxins in the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007; 33 (1 Spec No): S44-S50.

44. Simonetta Moreau M., Cauhepe C., Magues J.P. i wsp. A double-blind, randomized, comparative study of Dysport vs. Botox in primary palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1041-1045.
45. Lowe P., Patnaik R., Lowe N. Comparison of two formulations of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 975-980.
46. Marchetti A., Magar R., Findley L. i wsp. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Mov Disord* 2005; 20: 937-944.
47. Wolfarth K., Goschel H., Frevert J. i wsp. Botulinum A toxins: units versus units. *Arch Pharmacol* 1997; 355: 335-340.
48. Wolfarth K., Schwandt I., Wegner F. i wsp. Biological activity of two botulinum toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers. A double blind, randomized, dose ranging study. *J Neurol* 2008; 255: 1932-1939.
49. Wohlfarth K., Sycha T., Ranoux D. i wsp. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1573-1584.
50. Kranz G., Haubenberger D., Voller B. i wsp. Respective potencies of Botox and Dysport in a human skin model: a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 2009; 24: 231-236.
51. Chapman M.A., Baron R., Tanis D.C. i wsp. Comparison of botulinum neurotoxin preparations for treatment of cervical dystonia. *Clin Ther* 2007; 29: 1325-1327.
52. Benecke R., Jost W.H., Kanovsky P. i wsp. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64: 1949-1951.
53. Roggenkämper P., Jost W.H., Bihari K. i wsp. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113: 303-312.
54. Jost W.H., Kohl A., Brinkmann S. i wsp. Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT201) compared with commercially available botulinum toxin type A (Botox) in healthy volunteers. *J Neural Trans* 2005; 112: 905-913.
55. Hunt T., Clarke K. Potency evaluation of a formulated drug product containing 150-kD neurotoxin type A. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 28-31.
56. Sesardic D., Jones R.G., Leung T. i wsp. Detection of antibodies against botulinum toxins. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl 8): S85-S91.
57. Hanna P.A., Jankovic J., Vincent A. Comparison of mouse bioassay and immune-precipitation assay for botulinum toxin antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 612-616.
58. Borodic G.E., Johnson E., Goodnough M. i wsp. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology* 1996; 46: 26-29.
59. Zuber M., Sebald M., Bathien N. i wsp. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 1993; 43: 1715-1718.
60. Greene P.E., Fahn S., Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9: 213-217.
61. Göschel H., Wohlfarth K., Frevert J. i wsp. Botulinum toxin A therapy: neutralizing and nonneutralizing Abs – therapeutic consequences. *Exp Neurol* 1997; 147: 96-102.
62. Jankovic J., Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45: 1743-1746.
63. Aoki K.R. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B and F in mice. *Toxicon* 2001; 39: 1815-1920.
64. Jankovic J., Vuong K.D., Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 60: 1186-1188.
65. Brin M.F., Comella C.L., Jankovic J. i wsp. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord* 2008; 23: 1353-1360.
66. Yablon S.A., Brashear A., Gordon M.F. i wsp. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type A for treatment of poststroke spasticity: a pooled-data analysis of three clinical trials. *Clin Ther* 2007; 29: 683-690.
67. Mohammadi B., Buhr N., Bigalke H. i wsp. A long-term follow-up of botulinum toxin A in cervical dystonia. *Neurol Res* 2009; 31: 463-466.
68. Factor S.A., Molho E.S., Evans S. i wsp. Efficacy and safety of repeated doses of botulinum toxin type B in type A resistant and responsive cervical dystonia. *Mov Disord* 2005; 20: 1152-1160.
69. Jankovic J., Hunter C., Dolimbek B.Z. i wsp. Clinico-immunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2006; 67: 2233-2235.
70. Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A. i wsp. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1699-1706.
71. Costa J., Espírito-Santo C., Borges A. i wsp. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004315.
72. Jankovic J., Schwartz K.S. Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. *Arch Neurol* 1991; 48: 1253-1256.
73. Tsui J.K., Eisen A., Stoessl A.J. i wsp. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 2: 245-247.
74. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl 8): S109-S115.
75. Jankovic J., Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37: 616-623.

76. Grandas F., Elston J., Quinn N. i wsp. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 767-772.
77. Jankovic J., Schwartz K., Donovan D.T. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 633-639.
78. Park Y.C., Lim J.K., Lee D.K. i wsp. Botulinum a toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J Korean Med Sci* 1993; 8: 334-340.
79. Truong D., Comella C., Fernandez H.H. i wsp. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 407-414.
80. Kenney C., Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm* 2008; 115: 585-591.
81. Bentivoglio R., Fasano A., Ialongo T. i wsp. Fifteen-year experience in treating blepharospasm with botox or dysport: same toxin, two drugs. *Neurotox Res* 2009; 15: 224-231.
82. Cakmur R., Ozturk V., Uzunel F. i wsp. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2002; 249: 64-68.
83. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B. i wsp. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 489-495.
84. Cosgrove A.P., Corry I.S., Graham H.K. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 386-396.
85. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B.P. i wsp. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum toxin A: report of preliminary randomized double blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 299-303.
86. Corry I.S., Cosgrove A.P., Duffy C.M. i wsp. Botulinum toxin A in hamstring spasticity. *Gait Posture* 1999; 10: 206-210.
87. Mall V., Heinen F., Kirschner J. i wsp. Evaluation of botulinum toxin A therapy in children with adductor spasm by gross motor function measure. *J Child Neurol* 2000; 15: 214-217.
88. Thompson N.S., Baker R.J., Cosgrove A.P. i wsp. Musculo-skeletal modelling in determining the effect of botulinum toxin on the hamstrings of patients with crouch gait. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 622-625.
89. Forssberg H., Tedroff K.B. Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: intervention with poor evaluation? *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 635-640.
90. Ubhi T., Bhakta B.B., Ives H.L. i wsp. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83: 481-487.
91. Baker R., Jasinski M., Maciag-Tymecka I. i wsp. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 666-675.
92. Polak F., Morton R., Ward C. i wsp. Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 551-555.
93. Sutherland D.H., Kaufman K.R., Wyatt M.P. i wsp. Doubleblind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture* 1999; 10: 1-9.
94. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B.P. i wsp. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 108-115.
95. Corry I.S., Cosgrove A.P., Walsh E.G. i wsp. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 185-193.
96. Corry I.S., Cosgrove A.P., Duffy C.M. i wsp. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998; 18: 304-311.
97. Eames N.W., Baker R., Hill N. i wsp. The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 226-232.
98. Fehlings D., Rang M., Glazier J. i wsp. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 2000; 137: 331-337.
99. Flett P.J., Stern L.M., Waddy H. i wsp. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 71-77.
100. Love S.C., Valentine J.P., Blair E.M. i wsp. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl 5): 50-58.
101. Detrembleur C., Lejeune T.M., Renders A. i wsp. Botulinum toxin and short term electrical stimulation in the treatment of equinus in cerebral palsy. *Mov Disord* 2002; 17: 162-169.
102. Kay R.M., Rethlefsen S.A., Fern-Buneo A. i wsp. Botulinum toxin as an adjunct to serial casting treatment in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 2377-2384.
103. Ackman J.D., Russman B.S., Thomas S.S. i wsp. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 620-627.
104. Bjornson K., Hays R., Graubert C. i wsp. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics* 2007; 120: 49-58.
105. Kanovský P., Bares M., Severa S. i wsp. Long-term efficacy and tolerability of 4 monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 436-445.
106. Desloovere K., Molenaers G., Jonkers I. i wsp. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl 5): 75-87.

107. Molenaers G., Desloovere K., Fabry G. i wsp. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin a on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 161-170.
108. Scholtes V.A., Dallmeijer A.J., Knol D.L. i wsp. The combined effect of lower limb multilevel botulinum toxin type a and comprehensive rehabilitation on mobility in children with cerebral palsy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 1551-1558.
109. Molenaers G., Desloovere K., De Cat J. i wsp. Single event multilevel botulinum toxin type A treatment and surgery: similarities and differences. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl 5): 88-97.
110. Rameckers E.A., Speth L.A., Duysens J. i wsp. Botulinum toxin-a in children with congenital spastic hemiplegia does not improve upper extremity motor-related function over rehabilitation alone: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 218-225.
111. Olesch C.A., Greaves S., Imms C. i wsp. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2009 (in press).
112. Reeuwijk A., van Schie P.E., Becher J.G. i wsp. Effects of botulinum toxin type A on upper limb function in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehabil* 2006; 20: 375-387.
113. Sakzewski L., Ziviani J., Boyd R. Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia. *Pediatrics* 2009; 123: e1111-e1122.
114. Bakheit A.M., Severa S., Cosgrove A. i wsp. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 234-238.
115. Naumann M., Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 981-990.
116. Albavera-Hernández C., Rodríguez J.M., Idrovo A.J. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. *Clin Rehabil* 2009; 23: 394-407.
117. Heinen F., Schroeder A.S., Fietzek U. i wsp. When it comes to botulinum toxin, children and adults are not the same: multimuscle option for children with cerebral palsy. *Mov Disord* 2006; 21: 2029-2030.
118. Willis A.W., Crowner B., Brunstrom J.E. i wsp. High dose botulinum toxin A for the treatment of lower extremity hypertonicity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 818-822.
119. Goldstein E.M. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity. *J Child Neurol* 2006; 21: 189-192.
120. Kolaski K., Ajizian S.J., Passmore L. i wsp. Safety profile of multilevel chemical denervation procedures using phenol or botulinum toxin or both in a pediatric population. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 556-566.
121. Naumann M., Albanese A., Heinen F. i wsp. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur J Neurol* 2006; 13 (Suppl 4): 35-40.
122. Mohamed K.A., Moore A.P., Rosenbloom L. Adverse events following repeated injections with botulinum toxin A in children with spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 791.
123. Heinen F., Molenaers G., Fairhurst C. i wsp. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 215-225.
124. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P. i wsp. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41: 13-25.
125. Bakheit A.M., Pittock S., Moore A.P. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 559-565.
126. Bakheit A.M., Fedorova N.V., Skoromets A.A. i wsp. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1558-1561.
127. Bakheit A.M., Thilman A.F., Ward A.B. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31: 2402-2406.
128. McCorry P., Turner-Stokes L., Baguley I.J. i wsp. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med* 2009; 41: 536-544.
129. Pittock S.J., Moore A.P., Hardiman O. i wsp. A doubleblind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 289-300.
130. Hyman N., Barnes M., Bhakta B. i wsp. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-712.
131. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E. i wsp.; Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; 347: 395-400.
132. Childers M.K., Brashear A., Jozefczyk P. i wsp. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1063-1069.
133. Richardson D., Sheean G., Werring D. i wsp. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 499-506.
134. Kanovský P., Sławek J., Denes Z. i wsp. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 259-265.